



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

## **HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX®  
en la detección de densidad mineral ósea baja en  
mujeres postmenopáusicas, que acuden al servicio  
de Climaterio del Hospital Juárez de México**

### **TESIS**

Para obtener el título de especialista en  
Biología de la Reproducción Humana

### **PRESENTA**

Dra. Anabel Rivera Ayala

### **DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

Dra. Imelda Hernández Marín  
Profesora titular del posgrado de especialización

### **ASESOR METODOLOGICO**

Dr. Leobardo Valle Molina  
Médico adscrito al servicio de cardiología



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Noviembre 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**TITULO**

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA HERRAMIENTA FRAX® EN LA DETECCIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, QUE ACUDEN AL SERVICIO DE CLIMATERIO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

---

**DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

---

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN  
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS

---

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**

MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA  
ASESOR METODOLÓGICO

---

**DRA. ANABEL RIVERA AYALA**

MEDICO RESIDENTE DE 6TO AÑO DE  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

REGISTRO HJM 0218/16-R

## DEDICATORIA

¡Actúa en vez de suplicar. Sacrificate sin esperanza de gloria ni recompensa! Si quieres conocer los milagros, hazlos tú antes. Sólo así podrá cumplirse tu peculiar destino.

Haz lo necesario para lograr tu más ardiente deseo, y acabaras lográndolo.

Ludwig Van Beethoven

Para mi padre, mi madre y hermanos.

Para ustedes amigos.

## **AGRADECIMIENTOS**

La gratitud es la memoria del corazón.

Dra. Imelda Hernández Marín

¡Gracias!

Agradezco su pasión, inspiración, dedicación, entrega, paciencia, compromiso, en la enseñanza. En pocas palabras por ser ejemplo, por ser líder. Por dejar huella en mi vida. Por ser impulso en mi crecimiento profesional como espiritual.

Gracias, por tocar mi vida y templar mi alma. Gracias por educar en la resiliencia.

Me quedan sus enseñanzas como el regalo más grande.

¡Por qué no eres lo que logras, eres lo que superas!

Mil gracias por todo Dra. Imelda, se queda en un lugar especial en mi corazón.

A mis compañeros:

¡Gracias!

Dr. Miguel Ángel Bedoya Osorio, Dr. Milton Daniel Flores Fuentes, Dr. Iván Francisco Gómez del Ángel, Dra. Cintia Mariel Villegas Rodríguez.

Sobre todo al Dr. Josué Jonathan Hidalgo Ledesma y la Dra. Georgina Carranza Escalera; por su autenticidad y empatía, serán inolvidables.

## INDICE

1. RESUMEN .....	2
2. MARCO TEÓRICO .....	3
3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
4. JUSTIFICACIÓN .....	31
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	33
6. HIPÓTESIS .....	33
7. OBJETIVOS .....	34
8. METODOLOGÍA .....	35
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	35
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	36
DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	37
9. RESULTADOS .....	45
10. DISCUSIÓN .....	53
11. CONCLUSIÓN .....	59
12. RECURSOS .....	60
13. ASPECTOS ETICOS .....	60
14. CRONOGRAMA .....	61
15. BIBLIOGRAFÍA .....	62

## 1. RESUMEN.

**Antecedentes:** A pesar del impacto de la osteoporosis en México, aún surgen problemas en la identificación de la población en riesgo de padecerla como lo son las mujeres en la postmenopausia. El problema se agrava por la falta de estrategias y la poca disponibilidad de densitómetros en nuestro país. Por tanto el uso clínico de la herramienta FRAX® en la identificación de mujeres en riesgo exige considerar umbrales de intervención.

**Objetivo:** Determinar el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica en la detección de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja en cadera.

**Métodos:** Se reclutó una n=120 pacientes postmenopáusicas evaluadas con la herramienta FRAX® versión gráfica y se clasificaron según los umbrales propuestos por la NOGG. Se evaluó la DMO por DXA y se determinó la presencia de densidad mineral ósea con T-score inferior a -1. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® a través del área bajo la curva ROC.

**Resultados:** Se observó que a una probabilidad de fractura de cadera a 10 años de 0.75% muestra una sensibilidad de 72.8% como una especificidad de 52.0% para la identificación de pacientes con densidad mineral ósea baja, con un valor de  $a=0.64$ .

**Conclusión:** Ante la ausencia de estrategias para implementar algoritmos tanto de tamizaje como de tratamiento a través del uso de la herramienta FRAX® en población mexicana, se recomienda seguir con los lineamientos de la ICSD para indicar la evaluación por DXA.

## 2. MARCO TEÓRICO.

### Introducción.

Siglos atrás, la osteoporosis pasaba desapercibida, inclusive cuando ya se reconocía a la fractura de cadera como una complicación del envejecimiento. Como antecedente, en 1849 Astley Cooper describe en su tratado de dislocaciones y fracturas, unos huesos delgados y blandos fáciles de cortar con una simple navaja, probablemente dando inicio al relato histórico de la osteoporosis [1]. Pero su historia en realidad data de 1885, cuando Pommer demostró que la osteoporosis era simplemente una reducción en la cantidad de hueso, estableciendo la diferencia histológica entre osteomalacia y osteoporosis [2]. Pero no fue hasta 1956, que resurge el término con el profesor Albright, que definió osteoporosis, como una deficiencia de hueso debida a un fallo de los osteoblastos para formar matriz ósea [3]; al realizar estudios en mujeres con antecedente de ooforectomía y con alta tasa de incidencia de fracturas vertebrales [4].

### Definición.

La definición actual de osteoporosis surgió de una conferencia en la cual se abordó sobre su diagnóstico, profilaxis y tratamiento en 1991 [5], pero no fue hasta 1994 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) le dio la credibilidad al término a través de un grupo de estudio, utilizándose el termino desde entonces. Así pues **la osteoporosis se define como la enfermedad caracterizada por una baja masa ósea con deterioro en la microarquitectura del tejido óseo que conduce a fragilidad ósea y un aumento por consiguiente del riesgo de fractura [6].**



Sin embargo, un término con mayor exactitud científica, es el de una reducción en la cantidad de tejido óseo por unidad de volumen de hueso, preservando su tamaño siempre y cuando no se haya fracturado; esto según las aportaciones de Aaron y colaboradores a través del estudio histopatológico del hueso de pacientes con fractura de cadera. Por tanto la definición esencial de la osteoporosis es una reducción en la relación volumen/volumen como se ve en una biopsia de tejido óseo [7], donde el grado de osteoporosis se hace objetiva como “una reducción en el volumen del tejido óseo por unidad de volumen del hueso anatómico, o simplemente “poco tejido óseo en el hueso” [8]. Determinando así que la biopsia de tejido óseo debe ser considerada como el estándar de oro [7].

En cambio la definición de la OMS; funciona más como una descripción de la osteoporosis, ya que no se puede definir en términos de masa ósea o densidad ósea, pues se hace referencia a una relación peso/ volumen; además, la frase “deterioro de la microarquitectura” es inespecífica y puede ser aplicada a otras enfermedades óseas. Y finalmente las frases “fragilidad ósea” y “aumento en el riesgo de fractura” se refieren a las consecuencias de la osteoporosis [9]. Resultado de la inconformidad en el empleo de estos términos, la osteoporosis también se ha definido como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por alteración de la fuerza ósea que predispone a un aumento del riesgo de fractura [10].

## **Epidemiología.**

La prevalencia de la osteoporosis va en aumento, principalmente debido al incremento en la esperanza de vida y al creciente envejecimiento de la pirámide poblacional, por tanto se estima, que para el 2050 aproximadamente el 75% de las fracturas de cadera ocurrirá en

países en vías de desarrollo como Asia y América Latina, como se reporta en diversos estudios epidemiológicos [11]. Causando gran impacto en la salud pública como en la economía de cada país debido a la elevada morbilidad y costo que deriva de las fracturas osteoporóticas [12].

En México, de acuerdo con la definición de osteoporosis por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 17% de las mujeres y el 9% de los hombres mexicanos mayores de 50 años padecen osteoporosis en la columna lumbar; en cambio un 16% de las mujeres y el 6% de los hombres mexicanos sufren osteoporosis en el fémur proximal [13]. Además, se contempla que del total anual de fracturas de cadera reportadas en el 2005, esta aumentará de 29 732 a 155 874 para el 2050, incrementando en un 46% la incidencia en relación a la edad [14]. Entonces una de cada 12 mujeres mexicanas y uno de cada 20 hombres mexicanos mayores de 50 años sufrirá una fractura de cadera [12]. Así mismo según datos del estudio LAVOS el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica (de antebrazo distal, húmero proximal, vertebrales y de cadera) es del 50% en las mujeres y del 20% en los hombres, esto a partir de los 50 años [15].

### **Diagnóstico.**

No fue hasta 1980, que fue posible el diagnóstico de la osteoporosis, con la evaluación de la densitometría volumétrica a través de tomografía cuantitativa computarizada (TCC) [16]. La cual, se reemplazó por razones de costo, por la absorciometría de energía dual de rayos X (DXA), aunque esta sólo valora la densidad ósea por área (gramos por centímetro cuadrado) o como se denomina: **densidad mineral ósea (DMO)**. A través del puntaje "T-score" se describe la densidad mineral ósea como el número de desviaciones

estándar (DE) fuera de la media normal estimada en personas jóvenes, y que de acuerdo a las recomendaciones realizadas por la OMS [6], una puntuación T-score entre -1 y -2.5 DE acredita el empleo del término “osteopenia” y en valores T-score menores de -2.5 el término adjudicado será de “osteoporosis”, según la densidad mineral ósea resultante en hueso de cadera total [6].

Históricamente, la evaluación del riesgo de fractura en individuos sin diagnóstico clínico de osteoporosis se determinó a través de la densidad mineral ósea en personas con fracturas por fragilidad establecidas, esto llevo a la OMS a establecer las definiciones operativas para la interpretación de las puntuaciones T-score de columna lumbar, cadera y antebrazo distal. Definiciones que inicialmente estaban destinados con fines epidemiológicos, pero posteriormente fueron adoptadas en la práctica clínica de rutina para la clasificación y el tratamiento de los pacientes [17]. Estos criterios inicialmente se restringieron a mujeres caucásicas posmenopáusicas, pero posteriormente se aplicó en hombres mayores de 50 años de todos los grupos étnicos [18]. Fue así que la OMS designo que el cuello femoral debe ser medido con absorciometría dual de rayos X (DXA) como patrón de referencia para el diagnóstico de osteoporosis, tomando como punto de corte un valor T-score inferior a -2.5 DE, esto determinado en la población de la Tercera Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición (NHANES III) como referencia estandarizada [6].

A pesar de que la masa ósea es una medida fácilmente cuantificable, el riesgo de fractura determinado por la cantidad de masa ósea ha demostrado ser dudoso, ya que estudios han expuesto que la mayoría de las fracturas se producen en los individuos con una DMO con puntuación T-score por encima del umbral diagnóstico de osteoporosis [19]. Recientemente, se han valorado diferentes factores de riesgo clínicos (FRC) asociados

con el incremento del riesgo de fractura ósea, entre estos y de los más relevantes esta: la edad, sexo, el índice de masa corporal (IMC), antecedente de fractura por fragilidad previa, el uso de glucocorticoides, causas de osteoporosis secundaria, artritis reumatoide, historia de fractura de cadera en progenitores, tabaquismo actual y consumo de alcohol en tres o más unidades al día [17]. Estos factores de riesgo han demostrado mejorar el rendimiento de la DMO en la predicción de fracturas de cadera y fracturas osteoporóticas mayores, detectando a población con mayor probabilidad a fracturarse [18]. Escenario que aprovecho la OMS para la creación de la herramienta FRAX®, que permite estimar el riesgo de fractura a 10 años tanto fractura osteoporótica mayor como de cadera en forma individual [17].

Aunque se dispone de la absorciometría de energía dual de rayos X para determinar la densidad mineral ósea, su valor diagnóstico es limitado por ser una medida por área de hueso en lugar de una medida por volumen de hueso; teniendo así que la DMO baja tiende a ser sobre diagnosticada en sujetos pequeños e infra diagnosticada en altos [20]. Ante esta situación la DMO volumétrica puede ser determinada en antebrazo por tomografía cuantitativa computarizada, procedimiento que verdaderamente proporciona la densidad mineral volumétrica trabecular [21], sin embargo aún no se ha observado su ventaja clínica por su elevado costo.

Por tanto en lo que respecta al riesgo de fractura, este error en la medición de la densidad mineral ósea por área de hueso o DMO, podría ser un mejor predictor del riesgo de fractura, esto por la conocida relación inversa entre el tamaño del hueso y la resistencia ósea; en comparación con la densidad ósea volumétrica que determinara con mejor exactitud la presencia de osteoporosis [22]. Ante esta situación determinar la proporción de fracturas atribuidas a una DMO baja es difícil de juzgar; como lo reportan Stone et al.

los cuales observaron que el riesgo de fractura por fragilidad en su población de estudio mostro un riesgo relativo (RR) de 0.13 en cadera con puntuación T-score de -2.5 DE en comparación con un RR de 0.25 con una puntuación T-score de -1.5 DE, reportando una media del puntaje T-score de los fracturados de -1.5 DE. Revelando que una gran proporción de fracturas supuestamente de bajo trauma tienen lugar en casos de DMO “normal” [23].

Varios estudios han demostrado que los tres sitios de uso común para realizar la densitometría (cadera, columna vertebral y antebrazo) son del mismo valor en la predicción de fracturas [22], con mayor grado de especificidad según el sitio de medición (la DMO de cadera es el mejor predictor para fractura de cadera) [23]. Por tanto en la práctica clínica, el tratamiento se diseñado para prevenir las fracturas en general, sin embargo, hay una falta de información sobre la relación entre la DMO de cualquier sitio y el riesgo absoluto de fractura.

### **Patogenia.**

La osteoporosis tiene un origen multifactorial y durante la menopausia la mujer comienza una etapa de pérdida ósea acelerada, principalmente en los primeros 5 a 10 años, presentando una pérdida del 20 al 30% del hueso trabecular y del 5 al 10% del cortical. Esta fase es seguida por una pérdida lenta y continua durante el resto de la vida, en la cual las tasas de pérdida ósea tanto trabecular como cortical son entre 0.5-1% al año [24].

El papel fundamental de la disminución de estrógenos en la pérdida ósea provocando que la actividad de las unidades de remodelación ósea se incrementa, con aumento del período de resorción y un acortamiento del de formación. Este desequilibrio se

documenta, con los cambios en los marcadores bioquímicos óseos, con un aumento en un 90% de los marcadores de resorción ósea y en un 45% los de formación [25]. Los estrógenos promueven la diferenciación de los precursores mesenquimatosos de la médula ósea a osteoblastos y limitan su apoptosis como también la de los osteocitos. También promueve la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ . Así como participar en la síntesis de procolágeno. Inhibe la esclerotina, molécula sintetizada por los osteocitos con acción inhibitoria en la vía anabólica del Wnt, fundamental en la formación ósea [26].

Los estrógenos también suprimen la producción del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\beta$  (RANK-L) secretado por los osteoblastos. El RANKL al unirse al RANK en la membrana de los precursores de la línea osteoclástica, por tanto es el principal activador de la diferenciación y función de los osteoclastos. También inducen la producción de osteoprotegerina (OPG), que es el receptor señuelo del osteoblasto que al unirse al RANKL, impide su unión al RANK. Esta modulación RANKL/OPG, regula el desarrollo del osteoclasto por tanto la resorción ósea [27].

Los estrógenos suprimen la producción de varias citocinas proresortivas como interleucina 1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), factor estimulador de colonias de macrófagos y prostaglandinas que favorecen la apoptosis de los osteoclastos. En los últimos años se ha profundizado en la asociación del estrés oxidativo con la patogenia de la osteoporosis. Ya que en la mujer durante la menopausia, tanto la deficiencia de hormonas esteroideas como el envejecimiento aumentan la generación de especies reactivas del oxígeno, las cuales estimulan la apoptosis de los osteoblastos y promueven la expresión del RANKL, favoreciendo la diferenciación de los osteoclastos y

la resorción ósea. Pues tanto los estrógenos como andrógenos, por medio de las vías cinasas citoplasmáticas, antagonizan la producción de los radicales reactivos al oxígeno [28].

### **Patogenia en la Menopausia.**

Aunque es bien sabido que las mujeres comienzan a perder hueso cuando sus niveles de estrógeno disminuyen, las causas inmediatas de esta pérdida de hueso siguen siendo controvertidos. La menopausia se asocia con un aumento significativo, no sólo en el calcio urinario, sino también en el calcio sérico y los marcadores de resorción ósea como de formación ósea [29]. Cambios que también se producen poco después de la ooforectomía y son reversibles con la administración de estrógenos y noretindrona de manera exógena [30]. La combinación del aumento de la excreción de calcio y la caída en la absorción de calcio es quizá suficiente para explicar el aumento de la resorción ósea en la menopausia, pero ante el hecho de que no hay cambio en las concentraciones de la paratohormona (PTH) en suero, se argumenta que la deficiencia de estrógenos hace al hueso más “sensible” al estímulo de la PTH [31].

Se sugieren que la deficiencia de estrógeno aumenta el requerimiento de calcio, secundario a una ruptura en el equilibrio del calcio en el hueso, a manera de mantener las concentraciones de calcio en el líquido extracelular. Existiendo un fracaso en la formación de hueso para compensar la resorción ósea [32]. Un elemento adicional a esta situación, es que conforme la edad avanza, existe una deficiencia de vitamina D con un aumento asociado de la PTH en suero y el consiguiente aumento de la resorción ósea lo que contribuye a la pérdida ósea [33]. Por lo tanto el aumento de la PTH es debido a una

caída en el calcio ionizado debido a la pérdida progresiva por la resorción ósea y la acción calcémica de la vitamina D. Ya que, cuando la 25-OH vitamina D en suero cae por debajo de 40 nmol / L, hay un aumento compensatorio por la PTH para mantener la 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25 D) en suero, que es la participante principal en la absorción del calcio [32]. Por tanto el estrógeno es más eficaz que el calcio en la prevención de la pérdida ósea postmenopáusica. Observado en la reducción en la cantidad ósea trabecular en mujeres posmenopáusicas [34].

### **Factores de riesgo asociados.**

En la osteoporosis; coexisten diversas causas que contribuyen de forma individual o en conjunto en su etiopatogenia. La deficiencia de estrógenos aumenta la resorción ósea directamente mediante el aumento de la sensibilidad del hueso a la PTH e indirectamente mediante la reducción de la absorción de calcio y la reabsorción tubular renal de calcio. Por lo que la administración de estrógenos como de andrógenos revierten estos efectos al estimular la formación ósea, también a través de un efecto positivo de los andrógenos en la absorción de calcio [35].

La edad también es un factor de riesgo directo e indirecto. Ya que la formación de hueso disminuye con la edad, pero también hay una caída en la absorción de calcio con la edad que conduce indirectamente a un aumento de la resorción ósea [35]. El peso corporal y el ejercicio tienen un efecto positivo sobre el hueso debido a la promoción de la actividad osteoblástica y la formación de hueso. Como la inmovilización conduce a un aumento de la resorción ósea debido a la pérdida de las fuerzas mecánicas que actúan sobre el hueso [36].



El calcio de la dieta es importante porque su deficiencia aumenta la resorción ósea para mantener el calcio ionizado en suero. La mala absorción de calcio por cualquier causa tiene el mismo efecto que la deficiencia de calcio en la dieta. Así mismo una dieta rica en sodio como en proteínas aumenta la pérdida de calcio [37]. Otro factor de riesgo es la administración de corticosteroides que deprimen la formación de hueso directamente y también actúan de manera indirecta en la reducción de la absorción de calcio [35].

La vitamina D mantiene las concentraciones séricas del calcio ionizado por acción directa sobre hueso, por lo que su insuficiencia reduce el nivel de calcio provocando hiperparatiroidismo secundario y el aumento de la resorción ósea [38]. El alcohol es otro factor de riesgo debido a que la alta ingesta de alcohol deprime la formación ósea, pero ante ingestas moderadas puede reducir la resorción ósea [39]. Fumar tiene un efecto adverso sobre el hueso, posiblemente al alterar la absorción de calcio. La cafeína aumenta la excreción de calcio y por lo tanto tiene el potencial de aumentar la resorción ósea [40].

### **Prevención.**

La osteoporosis se puede prevenir y así, por lo tanto, las fracturas por fragilidad que van con ella. En las mujeres, al menos, el inicio de la pérdida de masa ósea después de la menopausia es inequívoco, y es en este punto es que la prevención debe ser instituida como medida de salud pública, aumentando el requerimiento de calcio que se produce en este momento. Y centrarse en la población posmenopáusica que es la de riesgo más alto, al tener la densidad ósea más baja. La terapia hormonal es, por supuesto, más eficaz que el calcio, ya que corrige la mala absorción de calcio y la excreción renal [41].

A medida que se alcanza la séptima década de la vida y se pasa, el factor de riesgo adicional es la deficiencia de vitamina D. La caída en los niveles de vitamina D con la edad de aproximadamente 65 años de edad en ambos sexos en los países occidentales y la asociación de la deficiencia de vitamina D con fracturas de cadera son bien conocidos. El tratamiento de estas mujeres con 1200 mg de calcio y 800 unidades de vitamina D3 durante 2 años informó que previene 46 fracturas de cadera por cada 1000 pacientes tratados [42], lo que hace que sea un régimen muy rentable.

### **Fracturas por fragilidad.**

Las fracturas por fragilidad se dividen en tres grupos principales, comprende las fracturas periféricas, como lo son las fracturas en muñeca, generalmente se presentan en mujeres inmediatamente después de la menopausia, en las cuales la DMO está por debajo de la de controles por edad. El segundo grupo está formado por las fracturas vertebrales por aplastamiento, que están fuertemente relacionadas con la edad y son tres veces más común en las mujeres [43]. Generalmente estas pacientes sufren de osteoporosis y las fracturas son generalmente atraumáticas, debidas esencialmente a la densidad mineral ósea baja vertebral [44]. El otro grupo comprende las fracturas de cadera que se producen a una edad media de 80 años, y debido a la diferencia en la esperanza de vida entre hombres y mujeres, los casos en mujeres se presentan en una proporción 10:1 a comparación de hombres. En este último tipo de fracturas le evidencia sugiere que hay una mayor deficiencia de vitamina D [43].

### **Densidad mineral ósea y el riesgo de fractura.**

Han existido muchos intentos para definir la relación entre la densidad ósea y el riesgo de fractura. Generalmente se supone de una relación inversa entre el riesgo de fractura y la DMO, en donde por cada DE (desviación estándar) que cae la densidad mineral ósea, el riesgo aumentara 1.5 veces más. En el estudio de 2372 mujeres de un total de 8509 sufrieron una o más fracturas durante el período de 8.5 años que duro la cohorte, por lo que el riesgo de fractura (o proporción de casos en una cohorte que se fracturan durante un periodo determinado) corresponde a 0.28 para una media de la DMO supuesta de cero. Determinando así a través de este estudio un riesgo relativo por edad de 1.46 por cada descenso en las DE en la DMO de cadera [23].

### **La herramienta FRAX® en la evaluación del riesgo de fractura.**

FRAX ® es una herramienta de cálculo disponible *on line* desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con el Centro para Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield en Reino Unido. El algoritmo, fue diseñado principalmente para la atención médica primaria. Esta herramienta calcula la probabilidad de fractura tanto en hombres como mujeres, a través de factores de riesgo clínicos, interrogados con facilidad [45]. Así pues, el resultado obtenido mediante FRAX ® es la probabilidad a 10 años de sufrir tanto de fractura mayor (columna vertebral, húmero, o muñeca) y de fractura de cadera.

Esta probabilidad de fractura se calcula a partir de la edad, índice de masa corporal (IMC), y los factores de riesgo que comprende: fractura por fragilidad previa, historia familiar de fractura de cadera, consumo de tabaco actual, uso de glucocorticoides de manera crónica, artritis reumatoide, otras causas de la osteoporosis secundaria y el consumo de

alcohol. Opcionalmente puede introducirse la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral para mejorar la predicción del riesgo de fractura [46]. A diferencia de otros algoritmos, el cálculo de la probabilidad de fractura a 10 años, toma en cuenta tanto el riesgo de fracturarse como el riesgo de muerte en la población a quien se aplica. El riesgo de muerte se contempla principalmente por edad, pero sin excluir los otros factores de riesgo positivos [45].

Por otro lado, los factores de riesgo incluidos en FRAX<sup>®</sup> son parcial o totalmente independientes de la densidad mineral ósea y son susceptibles a intervención. Como son las causas secundarias de osteoporosis, mismas que aumentan la probabilidad de fractura cuando el FRAX<sup>®</sup> se utiliza sin la DMO. Por el contrario, cuando la DMO se introduce en el FRAX<sup>®</sup> no se da ningún peso a los factores de riesgo clínicos para la probabilidad de fractura, ya que se supone que el aumento en el riesgo de fractura está mediado por la baja densidad mineral ósea [47].

En la práctica clínica, la aplicación de la herramienta FRAX<sup>®</sup> es para la identificación de pacientes en los que es necesario solicitar la densitometría ósea central o para iniciar intervención farmacológica. El sitio web lanzado en el 2008, actualmente dispone de numerosos formatos de esta herramienta, dentro de estos, los gráficos FRAX<sup>®</sup> que facilita su descarga gratuita para posterior impresión, la renta de la aplicación para iPhone e inclusive la calculadora electrónica de mano disponible en Estados Unidos y Japón. Por la practicidad de la herramienta, FRAX<sup>®</sup> es incorporado a varias guías de práctica clínica.

### **La construcción de la herramienta FRAX<sup>®</sup>.**

Teniendo como base, el que la masa ósea reducida es una medida importante y fácilmente cuantificable, la mayoría de las fracturas se producen en individuos con una DMO por encima del umbral para diagnóstico de osteoporosis [19]. Esta baja sensibilidad es la razón principal por la que mediciones de la densidad mineral ósea por DXA no son ampliamente adoptados como una herramienta de detección de la osteoporosis en la posmenopausia [6].

Esta limitación llevó a la investigación de diversos factores distintos a la DMO que contribuyen al riesgo de fractura. Incluidos la edad, el sexo y el estilo de vida tales como la inactividad física, consumo elevado de alcohol y el tabaquismo. Estos factores de riesgo son parcial o totalmente independientes de la densidad mineral ósea [48] Por ejemplo la interacción entre la edad y la DMO se ha formalizado, teniendo así que en casos en que por DXA del cuello femoral, se obtienen rangos en el umbral para osteoporosis, el riesgo de fractura varía según la edad. Reflejando que en mujeres a la edad de 50 años, la probabilidad de fractura de cadera a 10 años es de aproximadamente 2%, pero a la edad de 80 años es del 12% para la misma puntuación T-score. Y para cualquier fractura mayor osteoporótica (cadera, antebrazo, hombro o de columna), la probabilidad varía del 11% a la edad de 50 años a 26% a la edad de 80 años [49].

En cambio la relación entre los factores de riesgo y la probabilidad de fractura incorporados dentro de la herramienta FRAX®, se construyó utilizando la información derivada de los datos primarios de cohortes poblacionales de todo el mundo, incluyendo cohortes de América del Norte, Europa, Asia y Australia, con un total de 11 cohortes con más de un millón de pacientes con una distribución similar en rangos de edad [50].

Las cohortes incluidas para la construcción de FRAX® fueron el “Estudio Europeo para Osteoporosis Vertebral” (Pan-European), el “Estudio Dubbo de Osteoporosis”, el “Estudio

Multicéntrico Canadiense de Osteoporosis”, el estudio “Rochester”, el estudio “Sheffield”, el estudio “Rotterdam”, el estudio “Kuopio”, el estudio “Hiroshima”, el estudio “OFELY”, dos cohortes de estudio de Gotemburgo y el estudio multicéntrico “EPIDOS” [50].

Este conjunto de estudios permitió un meta-análisis de varios factores para el riesgo de fractura y su correlación con otras variables de riesgo, como lo es la edad y la densidad mineral ósea. Como lo muestran los valores predictivos para riesgo de fractura de cadera como se muestra en la tabla 1 [51]. Estos datos permitieron determinar la importancia predictiva de cada factor según edad y sexo con las variables continuas que son DMO e índice de masa corporal (IMC).

<b>Tabla 1. Riesgos relativos (RR) para fractura de cadera, asociados a cada factor de riesgo ajustado por edad, con o sin la densidad mineral ósea.</b>				
Indicador de riesgo	Sin DMO		Con DMO	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
DMO (20 vs. 25 kg / m <sup>2</sup> )	1.95	1.71-2.22	1.42	1.23-1.65
DMO (30 vs. 25 kg / m <sup>2</sup> )	0.83	0.69 a 0.99	1.00	0.82-1.21
Fractura previa después de 50 años	1.85	1.58-2.17	1.62	1.30 - 2.01
Historia familiar de fractura de cadera	2.27	1.47-3.49	2.28	1.48-3.51
Tabaquismo en la actualidad	1.84	1.52-2.22	1.60	1.27- 2.02
Uso de glucocorticoides	2.31	1.67-3.20	2.25	1.60-3.15
Ingesta de alcohol 3 o más unidades diarias	1.68	1.19-2.36	1.70	1.20-2.42
Artritis reumatoide	1.95	1.11-3.42	1.73	0.94-3.20
Osteoporosis secundaria	1.95	1.11-3.42	1.00	–
Fuente: Kanis et al. (2005) [51].				

La interacción de estos factores de riesgo para en la probabilidad de fractura es compleja. Así una fractura previa se asocia con un aumento de dos veces el riesgo subsiguiente para fractura de cadera. Sin embargo, es un riesgo relativo (RR) con una marcada interacción con la edad [52].

## **Cálculo del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®.**

La probabilidad de fractura dependerá de la edad y la esperanza de vida, así como del RR calculado para cada factor clínico. Así que cuando el riesgo de muerte sea alto, la probabilidad de fractura se reducirá. Los modelos de regresión de Poisson utilizados en el desarrollo de FRAX® permite la interacción entre las variables identificadas. Por ejemplo, relacionando el impacto del tabaquismo o de un índice de masa corporal bajo, no sólo para el riesgo de fractura, sino también para el riesgo de muerte. Este último es una característica única en comparación con otras herramientas de predicción de fractura. Entonces la probabilidad a una edad de 70 años, en la que se tiene que el riesgo de muerte por la edad supera el riesgo de fractura durante lo que le resta de vida, la probabilidad calculada disminuirá [53]. Por esta razón la Fundación Internacional de Osteoporosis y la OMS recomiendan que el riesgo de fractura se deba expresar como un riesgo absoluto a corto plazo, es decir, durante un intervalo a 10 años. El período de 10 años cubre una duración probable del tratamiento y los beneficios de este una vez que se interrumpe. Teniendo así que la probabilidad media a 10 años de fractura, aumenta con la edad, toma una meseta y disminuye debido al peligro de muerte [45].

## **Calibración y validación de la herramienta FRAX®.**

Hay una marcada diferencia en la incidencia de fractura de cadera como otras fracturas osteoporóticas en todo el mundo, observando que la desigualdad en la incidencia entre países es mucho mayor que las diferencias en la incidencia entre sexos dentro de un país [54]. Las discrepancias en los factores de riesgo para osteoporosis, y en particular para

fractura de cadera, no explican las diferencias de riesgo entre comunidades ya que existen diferencias en la esperanza de vida entre naciones, por tanto las versiones de FRAX<sup>®</sup> para un determinado país se han calibrado según sus tasas de fractura y mortalidad, esto mediante un algoritmo matemático.

Por esta razón, los modelos FRAX<sup>®</sup> se limitan a aquellos países donde se conoce la epidemiología de la fractura y la mortalidad, herramienta disponible para Alemania, Argentina, Austria, Australia, Bélgica, Canadá, Chile, China, Colombia, Corea del Sur, Dinamarca, Ecuador, España, EE.UU, Filipinas, Finlandia, Francia, Grecia, Hong Kong, Hungría, Italia, Indonesia, Irlanda, Japón, Jordania, Líbano, Lituania, Malta, México, Nueva Zelanda, Noruega, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa, Rumania, Rusia, Singapur, Suiza, Sri Lanka, Taiwán, Túnez y Turquía. Disponible en 19 idiomas.

Siempre que sea posible, FRAX<sup>®</sup> se calibrara usando datos nacionales en lugar de regionales, siendo los primeros de mayor calidad y en base en muestras de gran tamaño. En cuanto a la incidencia de fractura osteoporotica mayor (columna vertebral, húmero y muñeca), solo una pequeña minoría de países cuenta con esta información para la calibración del modelo FRAX<sup>®</sup>, dentro de estos, Reino Unido, EE.UU, Suiza, Suecia, Japón y México. En ausencia de esta información, FRAX<sup>®</sup> supone que el patrón de fracturas por edad y el sexo es similar a la observada en Suecia [55].

El funcionamiento de la herramienta ha sido evaluado en 11 cohortes independientes que no participan en la creación del modelo. En todas las cohortes de validación, el uso de los factores de riesgo clínico solos o en combinación con la DMO dio gradientes de riesgo de fractura que diferían significativamente de la unidad [50]. La adición de la DMO a la herramienta, mejoraba la predicción de fractura de cadera que para la predicción de otras



fracturas osteoporóticas. Sin embargo la validación definitiva para cualquier algoritmo de predicción es la comparación entre los resultados pronosticados y los observados. Sobre esta base, varios estudios han puesto en duda la utilidad de FRAX<sup>®</sup>, comparando la probabilidad calculada con las incidencias de fractura observadas [56].

### **FRAX<sup>®</sup> en el cálculo de la probabilidad de fractura a 10 años.**

La capacidad de la herramienta para predecir fracturas, se expresara como gradiente de riesgo, el cual incrementa el RR por cada desviación estándar de la puntuación T-score disminuida. El gradiente de riesgo con el uso de FRAX<sup>®</sup> se muestra en la tabla 2 para el uso de los factores de riesgo clínicos solos, con el uso solo de la DMO del cuello femoral y la combinación de ellos [50].

<b>Tabla 2. Gradientes de riesgo con el uso de la DMO en el cuello femoral, factores de riesgo clínicos o su combinación.</b>			
Edad (años)	Gradiente de riesgo (RR por DE (IC 95%))		
	Sólo DMO	Factores de riesgo clínicos solamente	Factores de riesgo clínico + DMO
Fractura de cadera			
50	3.68 (2.61–5.19)	2.05 (1.58–2.65)	4.23 (3.12–5.73)
60	3.07 (2.42–3.89)	1.95 (1.63–2.33)	3.51 (2.85–4.33)
70	2.78 (2.39–3.23)	1.84 (1.65–2.05)	2.91 (2.56–3.31)
80	2.28 (2.09–2.50)	1.75 (1.62–1.90)	2.42 (2.18–2.69)
90	1.70 (1.50–1.93)	1.66 (1.47–1.87)	2.02 (1.71–2.38)
Otras fracturas osteoporóticas			
50	1.19 (1.05–1.34)	1.41 (1.28–1.56)	1.44 (1.30–1.59)
60	1.28 (1.18–1.39)	1.48 (1.39–1.58)	1.52 (1.42–1.62)
70	1.39 (1.30–1.48)	1.55 (1.48–1.62)	1.61 (1.54–1.68)
80	1.54 (1.44–1.65)	1.63 (1.54–1.72)	1.71 (1.62–1.80)
90	1.56 (1.40–1.75)	1.72 (1.58–1.88)	1.81 (1.67–1.97)
Fuente: Kanis et al. (2005) [51]			

Tanto la DMO y los factores de riesgo clínicos proporcionan gradientes significativos de riesgo, pero los más altos gradientes de riesgo se ven cuando ambos se combinan en la herramienta FRAX<sup>®</sup> modelo. La importancia de esta observación es que la selección de los pacientes con FRAX<sup>®</sup>, sin DMO, será la de identificar a los pacientes con baja densidad mineral ósea, y cuanto mayor es la probabilidad de fractura, menor será la densidad mineral ósea. Por ejemplo en mujeres por encima de un umbral de riesgo a 10 años arbitraria, la media de la DMO del cuello femoral fue aproximadamente 1 DE menor que en las mujeres por debajo del umbral. Observando así, que la DE disminuye progresivamente con el aumento en la probabilidad calculada por FRAX<sup>®</sup> sin DMO [57].

Como lo reporta el estudio realizado por Leslie y colaboradores, en el que pacientes categorizados con bajo riesgo usando FRAX<sup>®</sup> sin DMO (<10% de probabilidad de una fractura mayor), la media mínima del T-score era de -1.5 DE. En aquellos en riesgo intermedio (10-19% de probabilidad), la puntuación T-score era -2.2 DE, y en aquellos de alto riesgo ( $\geq$ 20% de probabilidad) era de -2.8 DE. Estos hallazgos indican consistentemente que la categorización de pacientes de alto riesgo sobre la base de FRAX<sup>®</sup> sin DMO selecciona pacientes con densidad mineral ósea baja, por tanto mayor será la probabilidad de riesgo a futuro [57]. Convirtiéndose en una herramienta útil en la atención primaria.

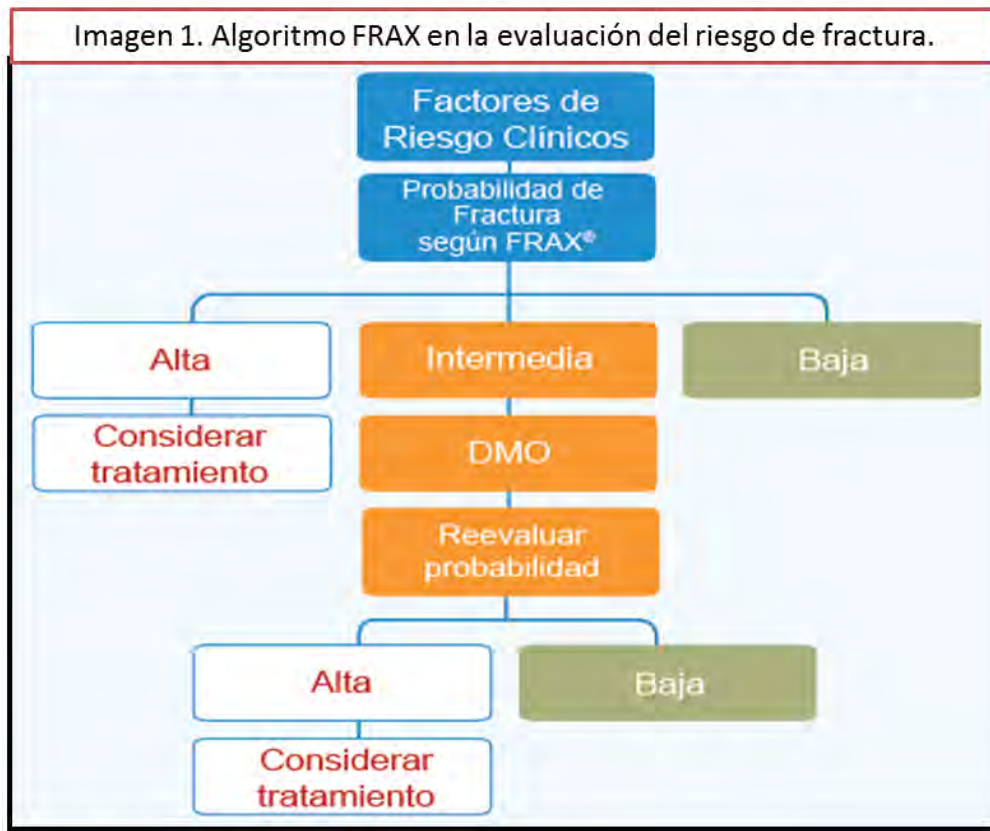
En lo referente a la medición de la DMO en columna lumbar que con frecuencia es reportada e incorporada en varias directrices clínicas como en los de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) [58], esta medición es ideal para llevar el seguimiento posterior a iniciado un tratamiento. Ya que el cuello femoral es la única región del esqueleto de interés validado actualmente para su uso en la herramienta FRAX<sup>®</sup>, así

como ser la puntuación (T-score) el patrón de referencia internacional de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis.

La razón principal por la cual se usó la DMO del cuello femoral en la herramienta FRAX® fue la amplia disponibilidad de esta medición, inclusive en las cohortes de origen utilizados para construir FRAX®, la DMO lumbar estaba disponible en sólo la mitad de los individuos [50]. Por otra parte, la DMO del cuello femoral se asocia con un gradiente más alto de riesgo de fractura de cadera que las mediciones de la DMO en la columna lumbar. Tanto como para la predicción de fracturas mayores. No obstante, las mediciones de la densidad mineral ósea en sitios distintos del cuello femoral proporcionan información significativa en el riesgo de fractura [58]. Un obstáculo importante es que la disminución de la puntuación del T-score relacionada con la edad difiere en diferentes sitios del esqueleto [57].

### **Riesgo de fractura a 10 años identificados mediante la herramienta FRAX® y su aplicación clínica.**

El uso de FRAX® en la práctica clínica requiere considerar en que rango de probabilidad de fractura intervenir, tanto para indicar tratamiento (umbral de intervención) como para solicitar prueba de densitometría ósea (umbral de evaluación), como se representa en la imagen 1 [44].



Fuente: modificado de Kanis et al. (2008).

La evaluación de la probabilidad de fractura a través de FRAX<sup>®</sup> se categoriza en base a la edad, sexo, índice de masa corporal y los factores de riesgo clínicos. En algunos pacientes con alto riesgo se pueden ofrecer tratamiento sin recurrir a la prueba por densitometría ósea central, como lo recomiendan varias guías. Otra alternativa es solicitar una prueba de densidad ósea, pero con frecuencia esto es con la finalidad de contar con una línea de base para supervisar el tratamiento. Como también se dará el caso en que la probabilidad será baja y la decisión de no tratar puede hacerse sin la DMO [44].

Un gran número de países tiene poco o ningún acceso a densitómetros. Llegando a estimarse conservadoramente que se requiere un mínimo de 11 unidades DXA por millón de población y tal disposición es favorable por lo menos en 20 países en todo el mundo.

Por lo tanto, pocos países tienen acceso adecuado a la DXA y, en tales circunstancias, FRAX® puede ser útilmente aplicado sin la DMO [59].

En México se informó la existencia de 409 equipos de DXA. De los cuales el 85% de estos se encuentra en el sector privado. La Sociedad Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM), que ofrece los cursos de certificación en densitometría ósea, comunico el uso de no más de 300 equipos para medir la DMO [12].

### **Aplicación del FRAX® en los sistemas de salud.**

Varios estudios han examinado la relación costo-eficacia de los umbrales de intervención expresados en términos de probabilidad de fractura a 10 años, arrojado por la herramienta FRAX®. La mayoría han expresado que el cálculo de la probabilidad a 10 años de fractura de cadera es rentable para indicar tratamiento, y por lo tanto usar la fractura de cadera como una métrica en la medición del impacto económico de la fractura [59].

La evaluación más reciente fue por la National Osteoporosis Foundation (NOF) que actualizó las guías de práctica clínica existentes en base al análisis económico durante intervenciones terapéuticas con un bisfosfonato. A pesar de que los RR (riesgos relativos) de fractura difieren entre etnias y género, los umbrales de intervención por raza y sexo fueron relativamente constantes. En hombres y mujeres blancos, el tratamiento se convirtió en rentable a una probabilidad de fractura de cadera de 3.4% y 3.8%, respectivamente. La probabilidad correspondiente en personas de raza negra fue del 3.3% y 3.4%. Sobre esta base, la NOF eligió una probabilidad de fractura de cadera a 10 años de 3% como umbral de intervención [59].

Un enfoque diferente se ha utilizado en el Reino Unido, para la intervención con alendronato genérico. El umbral de intervención en Reino Unido se basa en la probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica mayor. Recomendando la intervención en individuos con una probabilidad de fractura que exceda al 7%, según lo estipulado por la National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) tanto en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más [60].

Los ejemplos anteriores no son necesariamente aplicables a otros países, en los que los costes de la osteoporosis o la intervención pueden ser diferentes. No obstante, en el análisis económico de salud en un entorno europeo, sugiere que los umbrales podrían aplicarse a varios países europeos. En cualquier caso, los umbrales de intervención deben determinarse en base a cada país. En vista que un tratamiento dirigido a pacientes con alto riesgo, mejora el impacto económico, optimizando aún más el presupuesto y el coste-efectividad de la intervención [44].

### **Umbrales de intervención en FRAX®.**

Para FRAX®, la categoría de alto riesgo era una probabilidad para fractura osteoporótica igual o superior al 20% o una probabilidad para fractura de cadera de 3% o más, según recomienda actualmente la National Osteoporosis Foundation (NOF) [60]. La categoría de bajo riesgo engloba la probabilidad de fractura mayor osteoporótica igual o menor del 10% y de fractura de cadera una probabilidad igual o menor al 1.5%, según las guías de osteoporosis en Canadá [58].

El riesgo intermedio variará en diferentes países. En países con poco o ningún acceso a la densitometría, el tamaño del grupo intermedio necesariamente será pequeño. A pesar

de que el factor que mejor evalúa el riesgo de fractura es la densidad mineral ósea, y sobre la cual se basa la gran mayoría de los estudios terapéuticos; en los últimos años, otros ensayos han reclutado a pacientes sobre la base de factores de riesgo clínicos como la edad, el sexo, fractura vertebral previa y la exposición actual a glucocorticoides, independientemente de la DMO, y han demostrado efectos terapéuticos, de forma similar a los observados en los ensayos clínicos controlados basados en la selección por DMO, sin embargo el riesgo a fractura es principalmente vertebral [50].

Ensayos clínicos han demostrado una mayor eficacia en individuos con alto riesgo de fractura. En un análisis en donde evalúan denosumab, mostro una mayor eficacia en individuos con mayor riesgo a fractura calculado mediante FRAX® [61].

En los EE.UU., la NOF recomienda el tratamiento en mujeres que han tenido una fractura por fragilidad previa y en mujeres con una densidad mineral ósea por debajo de una T-score de -2.5 DE. Recomendando no tratar a mujeres con una puntuación de T-score arriba de -1 DE. La herramienta FRAX ® se vuelve relevante en mujeres con un T-score entre -1 y -2.5 DE. Recomendando tratamiento en pacientes con una probabilidad de fractura osteoporotica a 10 años supere el 20% o cuando la probabilidad de fractura de cadera exceda el 3%. Umbral de intervención determinado en base a la rentabilidad [50].

### **Uso de la herramienta FRAX® durante el tratamiento de la osteoporosis.**

A pesar de que la herramienta FRAX ® está destinado a identificar a los pacientes que requieren tratamiento para la osteoporosis, en aquellos que reciben tratamiento, FRAX® es probable que sobreestime la probabilidad de fractura ya que los efectos del tratamiento no se alojan en el modelo. Datos empíricos sugieren que FRAX® sigue siendo una buena

herramienta de predicción en mujeres que están en tratamiento, posiblemente relacionado con la contribución en los cambios inducidos en la DMO. Los análisis de estudios con ranelato de estroncio y raloxifeno han demostrado eficacia en la reducción en la probabilidad del riesgo absoluto de fractura en aquellos valorados con alto riesgo. De hecho, estos estudios demostraron que la alta probabilidad por FRAX ® se asoció con eficacia, incluso cuando la DMO no se utilizó para caracterizar el riesgo [62].

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por baja masa ósea y deterioro microestructural del tejido óseo, con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y mayor susceptibilidad a fractura. Ocasiona cerca de 9 millones de fracturas cada año en todo el mundo [63]. Después de la menopausia sucede un incremento acelerado en la pérdida ósea asociado al consiguiente deterioro óseo secundario al envejecimiento, por lo que las mujeres corren mayor riesgo a padecer osteoporosis. Al punto de que en un período de tiempo de diez años, la mujer postmenopáusica puede perder hasta un 20% del contenido mineral óseo, posterior al declive en las concentraciones séricas de estrógenos. Ocasionando que la fracturas por fragilidad sean en la mujer postmenopáusica, la secuela patológica que descubre la osteoporosis [57].



El actual incremento en la esperanza de vida conlleva a su vez al aumento de la población de mujeres postmenopáusicas con riesgo de osteoporosis, lo que eleva perceptiblemente el riesgo de fractura. En México la expectativa de vida incremento en las últimas décadas a un promedio actual en mujeres de 75 años, acompañándose el aumento en la incidencia de las enfermedades asociadas con el envejecimiento, como lo es la osteoporosis [12].

La prevalencia de osteoporosis en las mujeres de nuestro país se vio reflejada en el estudio LAVOS, presentándose en un 17% en columna lumbar y en un 16% en cadera. Prevalencia real difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones. En México en el 2005 se notificó una cantidad anual de 29.373 casos de fractura en cadera, estimando un riesgo de fractura de 8.5% en población femenina de 50 años [12].

En lo relativo en costos en la atención médica relacionada con las fracturas de cadera en el sistema de salud de México, el costo total estimado en el 2006 según la incidencia anual, fue de aproximadamente 4 365 dólares por evento, superando los 97 millones de dólares al año; con un promedio de 9.3 días de hospitalización [13]. Además de contribuir en la pérdida de la independencia de las personas, causando deterioro de su calidad de vida, así como una elevada mortalidad. Por lo que se deben realizar esfuerzos para su prevención con el fin de evitar una epidemia futura con gran impacto económico [59].

A pesar del impacto de la osteoporosis en el sector salud del país, aún surgen problemas en la identificación de la población en alto riesgo de padecerla como lo es la mujer en la postmenopausia y con ello también se ensombrece el riesgo de fractura. Ya que en la

actualidad la densidad mineral ósea (DMO) medida por densitometría dual por rayos X (DXA) se considerada como el principal método para el diagnóstico de osteoporosis como para estimar el riesgo de fractura osteoporotica [6].

El problema se agrava por la falta de estrategias para la búsqueda de pacientes en riesgo y la poca disponibilidad de densitómetros en nuestro país. En el 2012 se notificó la existencia de 409 equipos de densitometría en México, de los cuales el 85% se encontraba en el sector privado. Además de contar con pocos técnicos certificados por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica para operar estos aparatos. Estimando un costo por densitometría ósea entre 350 y 2500 pesos; dependiendo de si se realiza en sector privado o público y en base a la población mexicana mayor de 50 años, se dispone de 1.8 a 2.3 densitómetros por cada millón de individuos. Este desequilibrio se exacerba debido a que la mayor parte de la población mexicana utiliza los centros médicos públicos estatales donde solo se encuentra el 15% de los densitómetros óseos del país [12].

Ante esta situación y a manera de facilitar la identificación de pacientes con alta probabilidad de fractura, la OMS desarrollo la herramienta FRAX®, la cual evalúa factores de riesgo clínicos y proporciona un riesgo absoluto para fractura osteoporotica mayor y de cadera a 10 años, incluso sin los valores de la DMO [50]. Esta herramienta está disponible en [www .shef.ac.uk / FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX), página electrónica en la cual se dispone de un modelo aplicable a la población mexicana, además de ofrecer un formato grafico para su descarga y de fácil uso, sin la necesidad de contar con acceso a internet.

En base a lo anterior se cuenta con una herramienta grafica factible para ser aplicada en la consulta diaria, ante la deficiente cobertura de internet con la que cuentan los servicios

de salud del país que imposibilita el empleo del algoritmo FRAX® debido a que el total de sitios y espacios públicos con servicios de internet de banda ancha contratados por el Gobierno de la República a través de la Secretaria de Comunicaciones y Transportes al mes de agosto del 2016, solo es del 17% en centros de salud comunitarios [64].

Por tanto el uso clínico de la herramienta FRAX®, exige considerar umbrales de intervención. Estos umbrales, deben basarse sobre los resultados de estudios clínicos y validarse por su rentabilidad en la toma de decisiones, como lo ha hecho Reino Unido a través de la National Osteoporosis Guideline Group, la cual propone algoritmos de manejo mediante umbrales de riesgo de fractura en los que se debe realizar la evaluación de la DMO o el tratamiento de la osteoporosis [44].

Por lo anterior resulta indispensable determinar el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica, en la detección de pacientes con densidad mineral ósea baja, en pacientes postmenopáusicas que acuden a la clínica de climaterio del Hospital Juárez de México. Así mismo la aplicación de esta herramienta nos permitirá identificar de manera indirecta los principales factores de riesgo asociados con el incremento en la incidencia de fractura osteoporótica, y con ello emitir las estrategias necesarias para su prevención.

#### **4. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN.**

Con el incremento en la esperanza de vida y el consecuente aumento en la posibilidad de padecer osteoporosis y por tanto mayor riesgo a fracturas, se han desarrollado amplios estudios epidemiológicos para identificar factores de riesgo predisponentes y de esta manera dirigir estrategias preventivas.

Acciones preventivas, como un tamizaje oportuno que debe dirigirse a mujeres postmenopáusicas, ya que representan un segmento importante de riesgo a sufrir osteoporosis como fractura osteoporótica. A pesar del impacto de la osteoporosis en el país, en la actualidad su detección es todavía complejo, por razones que van desde la deficiencia de los recursos, como la insuficiente disponibilidad y accesibilidad de los densitómetros a la población general y además, el desconocimiento de estrategias para la identificación de pacientes con alto riesgo de padecer osteoporosis como fractura por fragilidad. Ante esta necesidad, en los últimos años se ha recomendado la evaluación del riesgo de fractura mediante la identificación de factores de riesgo clínicos que se asocian con baja densidad mineral ósea y no sólo a través del uso de densitometría.

Por tal motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con el Centro de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield, Reino Unido desarrollaron la herramienta FRAX® [50]. Herramienta útil para estimar la probabilidad de fractura con la finalidad de indicar tratamiento ante riesgo alto; sin embargo también esta herramienta se ha asociado con detección de pacientes con densidad mineral ósea baja [44]. Como lo han demostrado estudios en otros países, como lo reportan Leslie et al., los cuales refieren que la mayoría de los pacientes designados como de alto riesgo de fractura al usar FRAX® sin DMO tienen una puntuación T-score en el rango de

osteoporosis, manifestando que casi ninguna paciente de alto riesgo tiene puntuaciones T-score normales [18].

Al disponer de esta herramienta de fácil aplicación y validada para población mexicana, demostrar su contribución en la identificación de mujeres postmenopáusicas con osteopenia como osteoporosis, es necesaria para poder implementar estrategias de tamizaje.

Por lo que este estudio pretende determinar el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® en su versión gráfica, para la detección de pacientes con densidad mineral ósea. De demostrarse una adecuada correlación diagnóstica en este estudio, entre el cálculo estimado por la herramienta FRAX® y la detección de pacientes con densidad mineral ósea baja, se facilitaría el tamizaje y se sugerirían puntos de corte para solicitar valoración por densitometría ósea; ya que actualmente la International Osteoporosis Foundation [59], recomienda llevar a cabo la densitometría a todas las mujeres mayores de 65 años, con la problemática de dejar de identificar pacientes de menor edad en riesgo.

Además se contaría con una herramienta de fácil disposición y aplicación para el personal médico del primer nivel de atención, permitiendo la evaluación oportuna de las pacientes postmenopáusicas que son una población de riesgo de osteoporosis como de fractura por fragilidad. Y con ello asistir en la decisión para referir al segundo nivel de atención. Con lo cual se contribuiría con el Programa Sectorial de Salud 2013-2018, en su Estrategia 1.7, a través de su Línea de acción 1.7.3, que menciona sobre el fortalecer la prevención, detección y diagnóstico oportuno de padecimientos con énfasis en fragilidad, síndromes geriátricos, osteoporosis y caídas.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica en la detección de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja en cadera?

## **6. HIPÓTESIS.**

### **Hipótesis Nula.**

El mejor rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica en la detección de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja en cadera, sucederá en probabilidades de riesgo superior a 1.5% de fractura de cadera a 10 años.

### **Hipótesis Alterna.**

El mejor rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica en la detección de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja en cadera, sucederá en probabilidades de riesgo inferior a 1.5% de fractura de cadera a 10 años.

## **7. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **Objetivo General.**

- Determinar el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® versión gráfica en la detección de mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja en cadera.

### **Objetivos Particulares.**

- Determinar la probabilidad de fractura de cadera a 10 años calculado a través de la herramienta FRAX® versión gráfica sin el uso de DMO.
- Estimar que porcentaje de mujeres detectadas con densidad mineral ósea baja a través de DXA se correlacionan con un cálculo de riesgo intermedio-alto a través de la herramienta FRAX® versión gráfica sin el uso de DMO.
- Determinar el punto de corte de la probabilidad de fractura de cadera a 10 años a través de la herramienta FRAX® versión gráfica sin el uso de DMO, con mayor sensibilidad y especificidad en mujeres postmenopáusicas menores de 70 años.
- Determinar el punto de corte de la probabilidad de fractura de cadera a 10 años a través de la herramienta FRAX® versión gráfica sin el uso de DMO, con mayor sensibilidad y especificidad en mujeres postmenopáusicas mayores de 70 años.

## **8. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.**

Un total de 120 pacientes fueron evaluadas a través de la herramienta FRAX® versión gráfica como por DEXA de cuello femoral.

### **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.**

#### **Tipo de estudio.**

Se trata de un estudio epidemiológico, de diseño observacional, analítico, transversal y comparativo.

### **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.**

#### **Población de Estudio.**

Mujeres cursando la postmenopausia que acudieron a consulta en el Servicio de Climaterio del Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido del 1ero de Octubre del 2016 al 1ero de Febrero del 2017.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**



### **Criterios de inclusión.**

- Mujeres que acuden a la consulta de Climaterio de entre 50 y 80 años de edad.
- Mujeres cursando la postmenopausia, con al menos un año desde la última menstruación.

### **Criterios de exclusión.**

- Mujeres que acuden a la consulta de quienes no se pueda documentar el inicio de la menopausia.
- Mujeres con diagnóstico de cáncer de hueso incluyendo metástasis ósea.
- Mujeres que acuden a la consulta que manifiesten medicación actual o de 6 meses previos con antirresortivos y/u osteoformadores.
- Mujeres que no puedan realizar la densitometría ósea central en el centro de referencia.

### **Criterios de eliminación.**

- Mujeres en las que no se cuente con la información necesaria para estimar el riesgo a fractura de cadera a 10 años mediante la herramienta FRAX® versión gráfica.
- Aquellas mujeres que sufran fractura de cadera en el periodo de estudio.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Para calcular el tamaño de la muestra se eligió la fórmula para poblaciones infinitas, contemplando una proporción de la población.

Fórmula para poblaciones infinitas

$$n = \frac{z^2 (PQ)}{d^2}$$

n=	Tamaño de la muestra	
z=	Valor de la desviación normal para un nivel de confianza de un 95%	=1.96
P=	Prevalencia de la característica en la población	=8.5%
Q=	1-P	=0.915
d=	Precisión de un 5%	=0.05

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.085 \times 0.915}{0.05^2} = \frac{0.29878044}{0.0025} = 119$$

Se calculó el tamaño de la muestra, tomando en cuenta un prevalencia de fractura de cadera en la población mexicana mayor de 50 años del 8.5%, con un nivel de confianza del 95% y un grado de error de 0.05. Con un margen de error de 5%, resulto en un tamaño de la muestra de 119 pacientes. Se lleva a cabo el muestreo por reposición, contemplando 1% de pérdida de pacientes al momento del estudio, utilizando la siguiente formula:

$$n_c = \frac{n}{1 - P_e}$$

Teniendo como resultado un tamaño de la muestra con reposición de pérdidas de 120 pacientes.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

### Operacionalización de variables

Tabla 3. Operacionalización de variables		
Variable	Definición Operacional	Tipo y característica
Características generales de la población estudiada		
<b>Edad</b> Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, expresado en años.	Unidad numérica en años.
<b>Peso Corporal</b> Cuantitativa Continua	Representa la masa corporal total de un individuo, expresado en kilogramos.	Unidad numérica en kilogramos
<b>Estatura</b> Cuantitativa Continua	Representa la altura de un individuo, llevando a cabo la medición desde la planta hasta el vértice de la cabeza, expresado en metros.	Unidad numérica en metros
<b>Postmenopausia</b> Cualitativa Nominal	Periodo que inicia a partir del año de la ausencia de la menstruación hasta el fin de la vida, expresado por los estadios STRAW +10.	Estadio +1a Estadio +1b Estadio +1c Estadio +2
Factores de riesgo clínico para la evaluación de la probabilidad de riesgo de fractura de cadera a 10 años mediante los gráficos de la herramienta FRAX®.		
<b>IMC</b> Cuantitativa Continua	Índice de Masa Corporal Es un indicador de la relación entre el peso y la talla, se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m <sup>2</sup> ).	Unidad numérica en kg/m <sup>2</sup>
<b>Fractura Previa</b> Cualitativa Nominal	Se refiere a la pérdida de continuidad normal de la sustancia ósea que ocurre de manera inusual en la vida adulta. O aquella fractura por traumatismo leve, como la que se produce con una fuerza equivalente a una caída desde una altura de pie o menor. En el caso de	Presente Ausente

	fractura vertebral, aquella detectada por hallazgo radiográfico (fractura vertebral morfométrica).	
<b>Antecedente de Fractura de Cadera en Progenitores</b> Cualitativa Nominal	Se refiere al antecedente familiar de historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente.	Presente Ausente
<b>Fumador Activo</b> Cualitativa Nominal	Se refiere al paciente que fuma tabaco en la actualidad. Independientemente de la cantidad.	Presente Ausente
<b>Consumo de Glucocorticoides</b> Cualitativa Nominal	Se refiere a la toma actualmente de corticosteroides a dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más. También abarca el antecedente de toma durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más.	Presente Ausente
<b>Osteoporosis Secundaria</b> Cualitativa Nominal	Se refiere al diagnóstico confirmado de enfermedades que ocasiona pérdida de la densidad mineral ósea, como lo son: Falla Ovárica Prematura, Ooforectomía bilateral, Anorexia nerviosa, Quimioterapia, Hipopituitarismo, Hepatopatía Crónica, Síndrome del mala absorción Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Diabetes tipo I, Hipertiroidismo no tratado, Osteogénesis Imperfecta del Adulto.	Presente Ausente
<b>Consumo de Alcohol</b> Cualitativa Nominal	Se refiere al consumo de alcohol a razón de 3 o más dosis de alcohol por día. (24 a 30 gr de alcohol/día). Como lo es: 3 o más cervezas de 285ml, 3 o más copas de 30 ml de licor, 3 o más copas de 120 ml de vino o 3 o más copas de 60 ml de licor aperitivo.	Presente Ausente
<b>Evaluación de la densidad mineral ósea a través de densitometría ósea central.</b>		
<b>Densidad Mineral Ósea (DMO)</b> Cuantitativa Continua	La puntuación T-score será basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres de edad entre 20 y 29 años. Tomando en cuenta la medición por DEXA del cuello femoral.	Unidad numérica en desviación estándar (DE)

## TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se incluyó en el estudio a toda paciente que acudió a la consulta en el servicio de Climaterio del Hospital Juárez de México, aquellas que cumplieron con los criterios de selección, se les invitó a participar en el estudio y a las interesadas, se les dio a conocer el consentimiento informado. Una vez autorizado con la firma de la paciente, formo parte del protocolo de estudio. Se realizó somatometría para determinar peso, talla para calcular el IMC según la OMS. Posteriormente se procedió a iniciar el llenado parcial del “instrumento de recolección de datos”, mediante el cual se estimó la probabilidad de fractura de cadera a 10 años a través de la herramienta FRAX® versión gráfica, empleando los factores de riesgo clínicos para riesgo de fractura sin el empleo de la DMO. Una vez concluido este paso, se extendió la solicitud correspondiente para realizar la densitometría ósea en la clínica de referencia la cual está certificada por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica. En un segundo tiempo, mediante cita abierta a la consulta, la paciente acudió con el resultado de la densitometría, el cual se capturó y se explicó del resultado a la paciente y de ser necesario se indicaron medidas preventivas como terapéuticas. Se capturaron los datos principales en una hoja de cálculo EXEL. Esto se llevó a cabo dentro del periodo de tiempo comprendido entre el 1ero de Octubre del 2016 al 1ero de Febrero del 2017, lapso en el que se completó la población de estudio estimada.

### **Medición de la densidad mineral ósea.**

Se midió la DMO del cuello femoral, en el centro de referencia el cual emplea un densitómetro GE Lunar Prodigy. Dicho densitómetro esta calibrado y el técnico operativo

está certificado por la Sociedad Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral. La puntuación T-score de cuello femoral se calculó de manera automática por el densitómetro, conforme a los valores de referencia en mujeres caucásicas según el NHANES III y según los criterios de la OMS de 1994 en base a la puntuación T-score [6]. Los resultados por DXA del cuello femoral obtenidos se categorizaron como osteopenia con valores de T-score entre -1 y -2.5 DE, osteoporosis con puntuación T-score menor a -2.5 DE y con densidad mineral ósea normal con T-score mayor a -1 DE. Para resumir los resultados de una manera dicotómica, se aplicó el término de densidad mineral ósea baja, en aquellos casos de osteopenia y osteoporosis. Y el término DMO normal en los casos de T-score mayor a -1 DE.

#### **Probabilidad de fractura de cadera a 10 años.**

Se estimó la probabilidad de fractura de cadera a 10 años, mediante la herramienta FRAX® versión gráfica sin el uso de DMO y calibrada para población mexicana, la cual solo toma en cuenta los factores de riesgo clínicos y proporciona un riesgo absoluto para fractura. Herramienta disponible en [www.shef.ac.uk](http://www.shef.ac.uk) / FRAX, página electrónica que facilita la descarga del formato gráfico de la herramienta. Esta versión gráfica estipula la probabilidad de fractura de cadera a 10 años a través de tablas de contención, dependientes del IMC, edad y número de factores de riesgo clínico positivos (sin tomar en cuenta el valor t-score de la densitometría de cadera). La probabilidad de riesgo calculada a través de la versión gráfica de la herramienta FRAX® para población mexicana se catalogó, considerando los umbrales de riesgo determinados por la NOGG (National Osteoporosis Guideline Group) para Reino Unido [44]. Ya que no se cuenta con umbrales

determinados y validados para la población mexicana. Catalogando como riesgo bajo aquellas con una probabilidad de fractura de cadera a 10 años menor de 1.5%, riesgo intermedio aquellas con valores entre 1.5-3% y como riesgo alto con cifras mayores a 3%. Para resumir los resultados de una manera dicotómica, se aplicó el término de riesgo intermedio-alto ante probabilidades de fractura de cadera igual o mayor a 1.5%. Y como riesgo bajo con valores inferiores de 1.5%.

### **Clasificación STRAW +10.**

Se utilizó la escala para la caracterización del envejecimiento reproductivo STRAW+10, sistema que define dos etapas después de la última menstruación, la etapa +1 y +2 que caracterizan la postmenopausia. Etapa +1 su clasificándose en 3 estadios. Por tanto se determinó un estadio +1a desde la fecha de última menstruación (FUM) hasta los 2 años posteriores, como estadio +1b entre los 2-3 años de la FUM, estadio +1c pasados los 3 años hasta cumplidos 6 años después de la FUM y como estadio +2 más allá de 6 años después de la FUM.

### **“Instrumento de recolección de datos”.**

Instrumento que consta de 6 apartados, el primero destinado a la identificación de la paciente, contando con los ítems: nombre, edad, número de expediente, teléfono y fecha. El segundo apartado designado a datos generales, como fecha de último periodo menstrual (FUM), peso y estatura. El tercer apartado corresponde al destinado al cálculo

de la probabilidad del riesgo a fractura de cadera a 10 años mediante el gráfico de la herramienta FRAX®, el cual será seleccionado dependiendo del rango de edad en que se encuentre la paciente; contando con 7 diferentes tablas o gráficos según por categoría de edad: 1) rango de edad de 50 a 54 años, 2) rango de edad de 55 a 59 años, 3) rango de edad de 60 a 64 años, 4) rango de edad de 65 a 69 años, 5) rango de edad de 70 a 74 años, 6) rango de edad de 75 a 79 años y 7) rango de edad de 80 a 84 años. Cada gráfico representa una tabla de medición en la cual se estima la probabilidad de riesgo de fractura correlacionando la ausencia de factores de riesgo clínico o el número total de factores presentes con los que cuenta la paciente, con el índice de masa corporal calculado para la paciente. De los factores de riesgo clínico a valorar, se tiene: a) el antecedente de fractura por fragilidad previa, b) antecedente familiar de fractura de cadera, ya sea en la madre o el padre, c) tabaquismo activo, d) medicación actual o durante un mínimo de 3 meses con glucocorticoides, e) la presencia de alguna causa de osteoporosis secundaria entre ellas Artritis Reumatoide y f) la ingesta diaria de 3 unidades de alcohol. En cada gráfico el IMC se categoriza en 7 cifras que corresponde a los 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 Kg/cm<sup>2</sup>, de los cuales se ubicara en proximidad el IMC calculado en la paciente. Por lo que al contar con el número de factores de riesgo clínicos de la paciente así como su IMC se podrá obtener la probabilidad a fractura de cadera a 10 años, mediante el gráfico de la herramienta FRAX®. El cuarto apartado destinado al ítem en el cual se colocara el valor de T-score para la densidad mineral ósea del cuello femoral arrojado por densitometría ósea. El quinto apartado se mencionan los factores de riesgo clínico con mayor peso, que ayudan a otorgar la probabilidad de fractura de cadera a través de la herramienta FRAX® versión gráfica.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El presente estudio se llevara a cabo utilizando estadística descriptiva: mediana, desviación estándar para las variables continuas o porcentajes para las variables categóricas de las características demográficas. Estadística inferencial: Prueba de chi-cuadrado (para los datos categóricos) y la prueba t de student (para los datos continuos). Comparación de medias con ANOVA de 2 vías, comparación múltiple post hoc y comparación homogénea por método Tukey. Para evaluación de rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX se realizó las áreas bajo la curva del operador receptor (ROC).

Se utilizó el programa estadístico Prisma versión 8.

## 9. RESULTADOS.

Del total de pacientes evaluadas (n=120), la edad oscilo entre los 50 y 78 años, con una media de edad de 61.9 años. Con una distribución por rango de edad de la siguiente manera: 21.6% entre los 50-54 años, 18.3% entre los 55-59 años, un 23.3% entre los 60-64 años, un 15% entre los 65-69 años, otro 15.8% entre los 70-74 años y finalmente un 5.83% constituido entre 75-79 años.

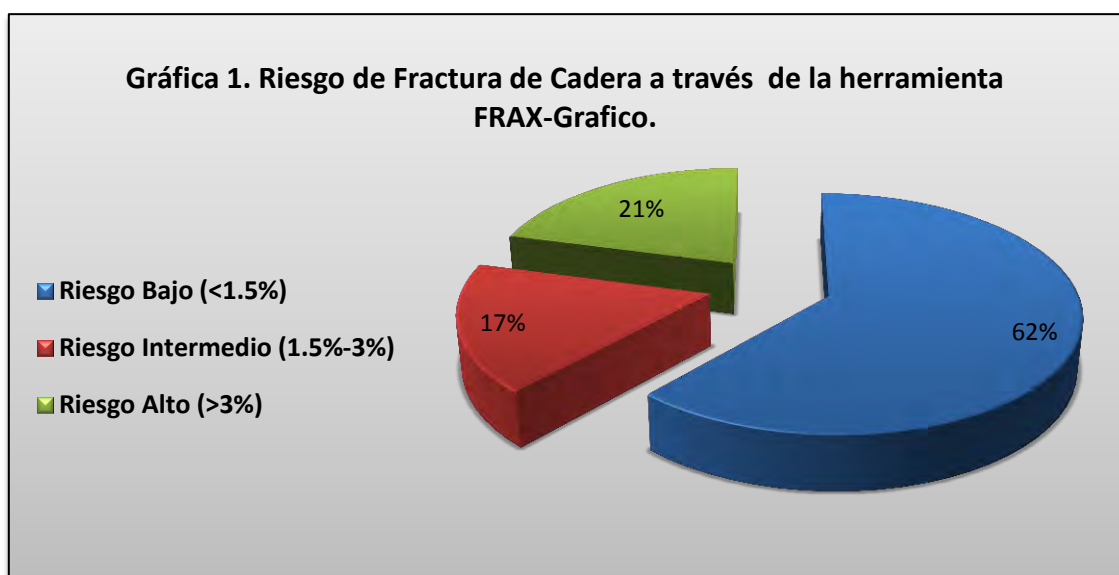
Se registró una edad media de inicio de la menopausia a los 49.54 años, donde un 26.6% (n=32) presento menopausia inducida quirúrgicamente (histerectomía con salpingooforectomía bilateral). En el restante 73.3% (n=88) se reportó menopausia espontanea, las cuales se estadificaron según la cronología del envejecimiento reproductivo de la mujer STRAW+10; observando que un 4.54% de las mujeres se encontraron en la etapa +1a, un 5.68% catalogadas en la etapa +1b, un 6.81% en estadio +1c y el restante 82.9% en la etapa +2. Resultando que un 17.03% de las mujeres con menopausia espontanea se encuentran en una etapa temprana y el 82.9% en la postmenopausia tardía.

El peso promedio de las mujeres fue de 64.02 Kg (39-95 Kg), la estatura media fue de 153.73 cm (139-178 cm) y el índice de masa corporal promedio de 27.06 Kg/m<sup>2</sup> (17.8-37.65 Kg/m<sup>2</sup>). La tabla 4, muestra la estadística descriptiva, tanto porcentaje como desviación estándar de los principales factores de riesgo clínicos (FRC) evaluados por la herramienta FRAX®; factores determinantes de disminuir la densidad mineral ósea como de incrementar el riesgo de fractura.

<b>Tabla 4. Perfil de factores de riesgo clínico (FRC) para riesgo de fractura en la población estudiada</b>	
<b>Factores clínicos</b>	<b>Estadística Descriptiva</b>
Edad, media en años (DE)	61.96 (± 7.55)
Porcentaje de mujeres > 65 años (n)	36.66% (n=44)
Peso, media en kg (DE)	64.02 (± 10.52)
Estatura, media en cm (DE)	153.73 (± 6.51)
IMC, media en kg/m <sup>2</sup> (DE)	27.06 (± 3.94)
Porcentaje de mujeres con bajo peso	1.66% (n=2)
Porcentaje de mujeres fumadoras activas	25%(n=30)
Porcentaje de mujeres con consumo de alcohol de riesgo (> 3 unidades/día)	0% (n=0)
Porcentaje de mujeres con fracturas por fragilidad	15% (n=18)
Porcentaje de mujeres con padres con antecedente de fractura de cadera	7.5% (n=9)
Porcentaje de mujeres con uso de glucocorticoides (≥ 3 meses)	10% (n=12)
Porcentaje de mujeres con artritis reumatoide	2.5% (n=3)
Porcentaje de mujeres con otras causas de osteoporosis secundaria	48.33% (n=58)
Porcentaje de mujeres con osteopenia en cuello femoral	56.66% (n=68)
Porcentaje de mujeres con osteoporosis en cuello femoral	1.66% (n=2)
<b>Total de población de estudio</b>	<b>n=120</b>
<b>DE:</b> desviación estándar; <b>n:</b> numero.	

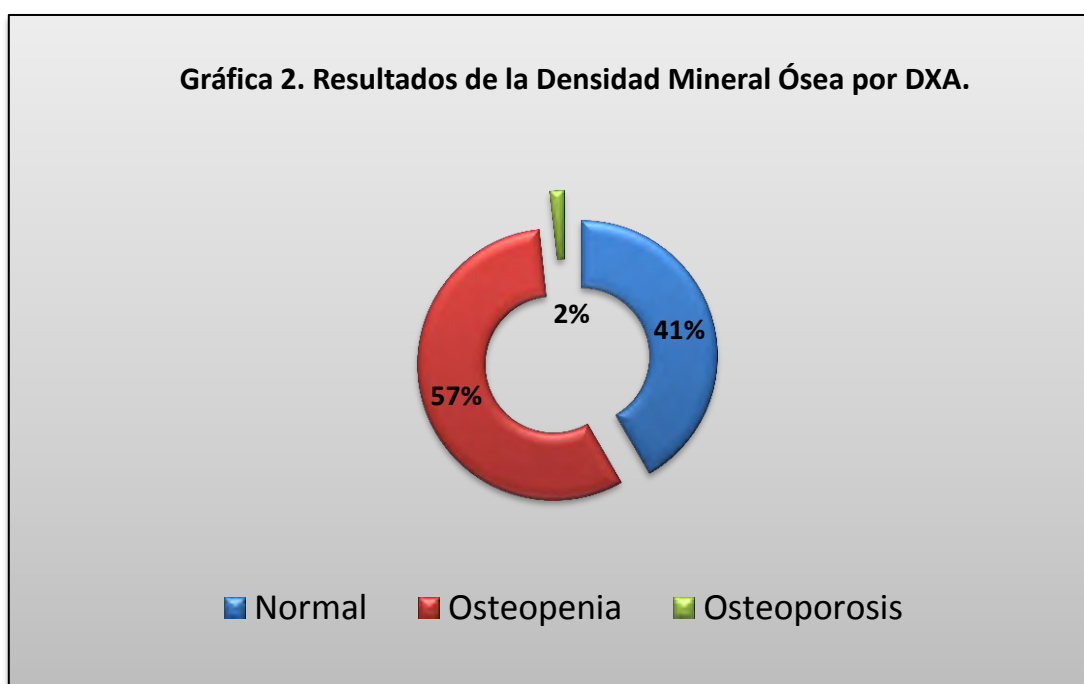
De las 15 pacientes con antecedente de fractura por fragilidad como se aprecia en la tabla 1, en un 80% (n=12) el resultado por DXA del cuello femoral se catalogó en rangos de osteopenia, un 13.33% (n=2) dentro de parámetros de densidad mineral ósea normal y el 6.66% (n=1) se encontró con osteoporosis.

Mediante el empleo de la herramienta FRAX® adaptación grafica (FRAX®-Grafico), se determinó que el 61.6% (n=74) de las pacientes se clasificaron como de riesgo bajo, un 17.5% (n=21) con un riesgo intermedio y el 20.8% (n=25) como riesgo alto. Como se observa en la gráfica 1.



En los resultados por DXA del cuello femoral, se observó que un 41.6% (n=50) presentaron una densidad mineral ósea normal, en el 56.6% (n=68) se encontró

osteopenia y en un 1.66% (n=2) se reveló presencia de osteoporosis, como se muestra en la gráfica 2.



Se realizó la correlación entre los resultados por DXA y la herramienta FRAX®-Grafico, por rango de edad; con la finalidad de observar que número de pacientes con DMO baja se clasificaron con riesgo intermedio-alto a fractura de cadera. Como se muestra en la tabla 5, en el primer grupo de edad (50-54 años), de las mujeres con densidad mineral ósea baja, solo el 9.09% se correlacionó con un riesgo intermedio-alto determinado por FRAX®-Grafico. En el segundo grupo (55-59 años) solo se correlacionó en un 8.3%. En el tercer grupo (60-64 años), de las 16 pacientes detectadas con densidad mineral ósea baja solo 3 fueron catalogadas con un riesgo intermedio-alto, representando un 18.7%. En el

cuarto grupo (65-69 años), se aprecia una correlación del 56.25%. En el quinto grupo (70-74 años), las 13 mujeres tenían osteopenia y el 100% obtuvieron un riesgo intermedio-alto a través de FRAX®-Gráfico, condición que se repitió en el sexto grupo con una correlación del 100%. Observando una correlación representatividad en la población femenina mayor de 65 años. De manera global de las 46 pacientes evaluadas con un riesgo intermedio-alto, un 69.5% (n=32) demostró tener DMO baja y el restante 48.6% tuvo una densidad mineral ósea normal.

<b>Tabla 5. Correlación entre el riesgo de fractura de cadera por FRAX®-Gráfico y el resultado por densidad mineral ósea por DXA.</b>				
Edad de 50-54 años (n=26)				
DMO	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto	Total
Normal	n=14	n=1	n=0	15
Baja	n=10	n=1	n=0	11
Edad de 55-59 años (n=22)				
Normal	n=9	n=0	n=0	9
Baja	n=12	n=1	n=0	13
Edad de 60-64 años (n=28)				
Normal	n=9	n=2	n=1	12
Baja	n=13	n=1	n=2	16
Edad de 65-69 años (n=18)				
Normal	n=4	n=2	n=0	6
Baja	n=3	n=7	n=2	12
Edad de 70-74 años (n=19)				
Normal	n=0	n=3	n=3	6
Baja	n=0	n=3	n=10	13
Edad de 75-79 años (n=7)				
Normal	n=0	n=0	n=2	2
Osteopenia	n=0	n=0	n=5	5
DMO: densidad mineral ósea; n: numero.				

Para evaluar el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX®-Grafico en la identificación de mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea baja, se realizó una curva ROC (grafica 6A), arrojando la sensibilidad y especificidad por riesgo de fractura de cadera estimado con la herramienta FRAX®-Grafico, como se muestra en la tabla 6. Se observó que una probabilidad de 0.75% para fractura de cadera (considerado riesgo bajo) demuestra la mejor sensibilidad (72.8%) como especificidad (52.0%) para la detección de pacientes con osteopenia y osteoporosis. Con un valor de  $a=0.64$  o área bajo la curva ROC aceptable en su capacidad discriminativa. Por lo que podría establecerse como umbral en mujeres postmenopáusicas mexicanas que acuden al servicio de climaterio del Hospital Juárez de México.

<b>Tabla 6. Rendimiento de la herramienta FRAX®-Grafico en la detección de pacientes con osteopenia u osteoporosis.</b>				
<b>Probabilidad Por FRAX-Grafico</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Especificidad</b>	<b>IC 95%</b>
<b>0.35 %</b>	90.0 %	80.4% - 95.8%	20.0 %	10.03% - 33.7%
<b>0.45 %</b>	87.14 %	76.9% - 93.9%	36.0 %	22.9% - 50.8%
<b>0.55 %</b>	78.57 %	67.1% - 87.4%	44.0 %	29.9% - 58.7%
<b>0.65 %</b>	72.86 %	60.9% - 82.8%	50.0 %	35.5% - 64.4%
<b>0.75 %</b>	72.86 %	60.9% - 82.8%	52.0 %	37.4% - 66.3%
<b>0.90 %</b>	65.71 %	53.4% - 76.6%	56.0 %	41.2% - 70.01%
<b>1.05 %</b>	55.71 %	43.3% - 67.5%	64.0 %	49.1% - 77.08%
<b>1.15 %</b>	52.86 %	40.5% - 64.9%	68.0 %	53.3% - 80.4%

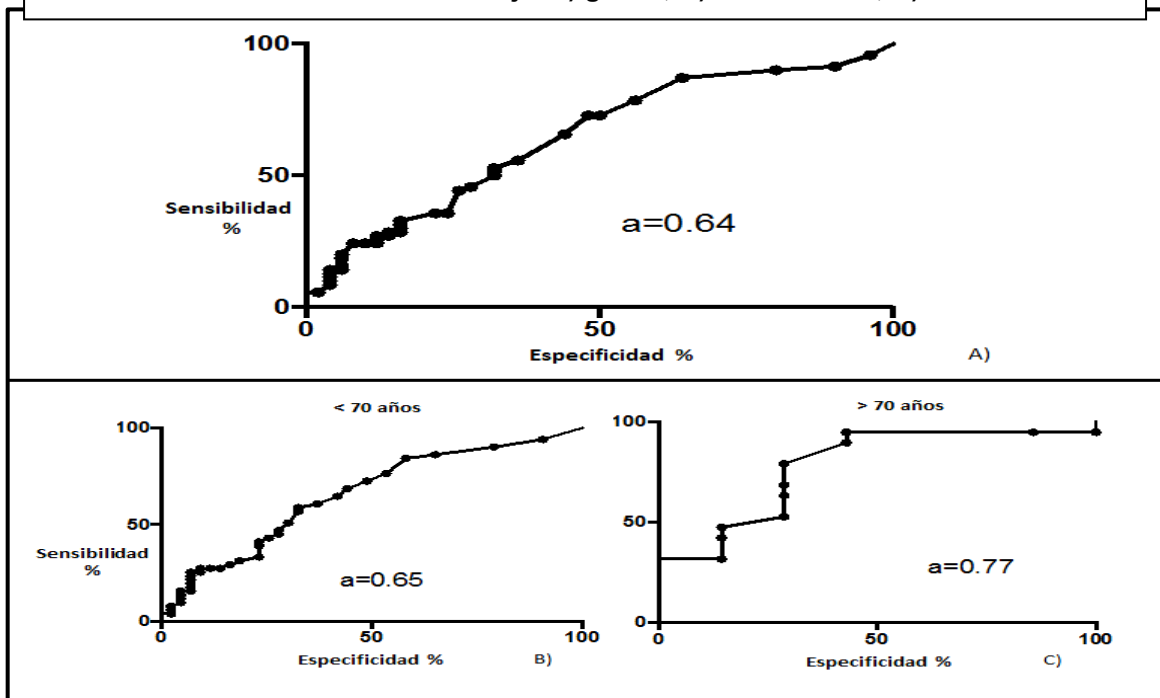
El rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX®-Grafico en la detección de DMO baja en la población estudiada menor y mayor de 70 años, arroja como se muestra en la

tabla 7, que en mujeres menores de 70 años, un riesgo de fractura de cadera de 0.65%, proporciona la mejor sensibilidad (76.4%) como especificidad (46.5%), con un valor de  $a=0.65$  o área por debajo de la curva de ROC estadísticamente significativa (gráfica 6B y tabla 8). En cambio para mujeres mayores de 70 años, un riesgo de 0.75%, demuestra el mejor valor en sensibilidad (78.9%) como de especificidad (71.4%), con un valor de  $a=0.77$  o área por debajo de la curva de ROC con significancia discriminativa, como se muestra en la gráfica 6C y la tabla 8.

<b>Tabla 7. Rendimiento de la herramienta FRAX®-Grafico en la detección de pacientes con osteopenia u osteoporosis, en población menor y mayor de 70 años.</b>				
<b>Mujeres postmenopáusicas &lt; de 70 años.</b>				
<b>Riesgo Por FRAX-Grafico</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Especificidad</b>	<b>IC 95%</b>
<b>0.55 %</b>	84.3 %	71.4% -92.9%	41.8 %	27.0% -57.8%
<b>0.65 %</b>	76.4 %	62.5% -87.2%	46.5 %	31.1% -62.3%
<b>0.75 %</b>	72.5 %	58.2% -84.1%	51.1 %	35.4% - 66.6%
<b>0.85 %</b>	68.6 %	54.1% -80.8%	55.8 %	39.8% -70.9%
<b>0.95 %</b>	64.7 %	50.0% -77.5%	58.1 %	42.1% -72.9%
<b>1.05 %</b>	60.7 %	46.1% -74.1%	62.7 %	46.7% -77.0%
<b>1.15 %</b>	58.8 %	44.1% -72.4%	67.4 %	51.4% -80.9%
<b>Mujeres postmenopáusicas &gt; de 70 años.</b>				
<b>0.55 %</b>	94.7 %	73.9% -99.8%	57.1 %	18.4% -90.1%
<b>0.65 %</b>	89.4 %	66.8% -98.7%	57.1 %	18.4% -90.1%
<b>0.75 %</b>	78.9 %	54.4% -93.9%	71.4 %	29.0% -96.3%
<b>0.85 %</b>	68.4 %	43.4% -87.4%	71.4 %	29.0% -96.3%
<b>0.95 %</b>	63.1 %	38.3% -83.7%	71.4 %	29.0% -96.3%



**Gráfica 6. Curvas ROC en el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX®- Grafico en la detección de DMO baja. A) global; B) < de 70 años; C) > de 70 años.**



Como lo muestra la tabla 8, el rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX®-Grafico evaluado a través de la curva ROC, fue más discriminativo en mujeres postmenopáusicas mayores de 70 años (IC 95% 0.54- 0.74).

**Tabla 8. Área bajo la curva ROC para detección de densidad mineral ósea baja, a través del riesgo estimado por la herramienta FRAX®- Grafico.**

Grupo	Área bajo la curva ROC	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Global	0.64	0.54 -0.74	0.006
< 70 años	0.65	0.54 -0.76	0.009
> 70 años	0.77	0.56 -0.99	0.03

Se evaluó el valor predictivo positivo (VPP), con un punto de corte de 0.65% para riesgo de fractura de cadera, observando que el 67.1% de la población estudiada con riesgo de 0.65% determinado a través de la herramienta FRAX®-Grafico, mostro resultado por DXA catalogado en rangos de osteopenia como osteoporosis, como se muestra en la tabla 9.

<b>Tabla 9. Valor predictivo positivo del umbral FRAX® sugerido en población postmenopáusica para detección de DMO baja a través de DXA.</b>				
Riesgo a través de la herramienta FRAX®-Grafico	Resultado por DXA		Total	%
	Normal	DMO Baja		
<b>Riesgo <math>\geq</math> 0.65%</b>	25	51	76	VPP =67.1
<b>Riesgo <math>&lt;</math> 0.65%</b>	25	19	44	VPN = 56.8
<b>Total</b>	50	70	120	

**VPN** = valor predictivo negativo; **VPP** = valor predictivo positivo.

## 10. DISCUSIÓN.

Se encontró que el 59% de nuestra población tenía una densidad mineral ósea baja al momento del estudio, porcentaje esperado considerando que la mayoría de las mujeres evaluadas se encontraban cursando la postmenopausia tardía. Esto asociado a que en la mujer, se comienza una etapa de pérdida ósea acelerada a partir de la menopausia, sobre todo en los primeros 5 años, estimando que un 20- 30% del hueso trabecular como un 5-10% del hueso cortical se pierde en este periodo; posteriormente la pérdida es lenta y continua durante el resto de la vida con tasas de pérdida de entre 0.5-1% al año [3, 24].

Además se observó, en nuestras pacientes con antecedente de fractura por fragilidad, un 80% mostró una puntuación T-score en cuello femoral en rangos de osteopenia; así mismo la mayoría de las mujeres manifestó presentar la fractura antes de los 65 años. Lo que refleja que predecir el riesgo de fractura solo a través de la DMO del cuello femoral como de columna vertebral, que son los lugares que habitualmente se evalúan por DXA, es inconsistente en pacientes postmenopáusicas. Como se ha documentado en otros estudios en los que observaron que el riesgo de fractura atribuible a la presencia de osteoporosis fue de 0.25%, este evaluado de una población que sufrió algún tipo de fractura por fragilidad, además encontraron una T-score media en cadera de -1.5 DE y concluyeron que una gran proporción de las fracturas por bajo trauma tienen lugar incluso con una DMO "normal" [18].

También se encontró que el 41.1% de las pacientes con criterio diagnóstico para osteoporosis según la OMS; ya sea por cumplir con el antecedente de fractura por

fragilidad como por obtener una puntuación T-score menor de -2.5 DE, se catalogaron con un riesgo normal o intermedio para fractura de cadera a 10 años, riesgo que no supero el punto de corte de intervención (mayor a 3%) como lo sugieren las guías de la NOGG [58]. Este hallazgo se presentó con mayor frecuencia en la población menor de 65 años. Lo que sugiere que tomar en cuenta el punto de corte para riesgo alto propuesto por la NOGG para la intervención terapéutica no es aplicable para nuestra población mexicana, dada la pobre concordancia principalmente durante los primeros años de la menopausia. Situación que también se observó con el umbral de riesgo intermedio propuesto por la NOGG, en el cual se recomienda la evaluación de la densidad mineral ósea a través de DXA; pues se encontró un mayor número de casos de osteopenia en cuello femoral en pacientes catalogadas con un riesgo bajo de fractura de cadera, específicamente en población menor de 65 años. Lo que demuestra que usar el umbral de evaluación o intermedio, subestima la detección de DMO baja. Por lo que tomar como referencia los puntos de corte determinados por la NOGG que fue la región pionera en la creación del FRAX® para establecerse posteriormente en otras naciones, ha llevado a diversos conflictos, y ante tal situación varios países han recalibrado su herramienta FRAX® con la finalidad de mejorar sus parámetros predictivos; como lo han realizado Azagra y colaboradores en mujeres españolas; los cuales determinaron mejores umbrales de riesgo para la probabilidad de fractura osteoporótica mayor estimado a través de FRAX® sin uso de la DMO; determinando un punto de corte para riesgo bajo como  $< 5\%$ , para riesgo intermedio valores entre 5 a  $<7.5\%$  y para riesgo alto un valor  $\geq 7.5\%$ ; este estudio de costo efectividad; concluyo que solicitar la DXA en mujeres con un riesgo  $\geq 5\%$  mejora los parámetros predictivos, reducen las DXA solicitadas en un 82.5%, los tratamientos en un 35.4% y el costo global de detección en un 28.7% [65]. Al contrario, Fraser y colaboradores en población canadiense, concluyeron que el riesgo calculado por

la herramienta FRAX® canadiense, predijo adecuadamente los casos de fractura observados en la población de estudio CaMos, empleando los mismo umbrales para riesgo alto que propone la NOGG [66].

Así mismo en nuestro estudio se observó que la capacidad discriminativa o rendimiento diagnóstico de la herramienta FRAX® en su versión grafica sin uso de la DMO, mostro puntos de corte inferiores a los propuestos por la NOGG, en la detección de pacientes con densidad mineral ósea baja, como lo demuestra nuestra área bajo la curva ROC. Por lo que sugerimos que un punto de corte de riesgo de 0.65%, podría emplearse como umbral de evaluación. Puesto que detectó a las mujeres con una densidad mineral ósea baja con una sensibilidad y especificidad superiores al 70% y 60% respectivamente. Por lo tanto establecerse este punto de corte en las mujeres postmenopáusicas menores de 65 años que acuden al servicio de climaterio del Hospital Juárez de México, podría ser una adecuada estrategia de tamizaje, en las cuales se podría recomendar realizar la DXA. Ya que las recomendación actual de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) es la de recomendar la evaluación por densitometría ósea hasta los 65 años de edad o antes si presenta algún factor de riesgo para fractura [67], mismos que se evalúan con detenimiento al aplicar el modelo FRAX®, lo que le otorga una ventaja más como herramienta de tamizaje.

Con la introducción de la herramienta FRAX® para la población mexicana, se hace relevante conocer el origen de sus datos para una mayor comprensión de su aplicación. Para ello es necesario indagar sobre la construcción de la primera herramienta FRAX®, la cual deriva de 9 cohortes de estudio de varias regiones del mundo, incluyendo Norte América, Europa, Asia y Australia, de las cuales determino los factores de riesgo clínicos

asociados a fractura. Evaluando su peso predictivo o gradientes de riesgo en 11 cohortes independientes de las iniciales con una distribución geográfica similar y en más de 1 millón de pacientes; haciendo posible el cálculo de la probabilidad de fractura a través de modelos de Poisson que integra cada uno de los factores de riesgo, la incidencia de fractura de cadera como osteoporótica y la tasa de mortalidad en un intervalo de 10 años [50].

Por lo tanto la versión mexicana de la herramienta FRAX®, desarrollada recientemente (2011); se calibró a partir de datos nacionales, con respecto a tasa de incidencia de fractura de cadera como vertebral, tasas de mortalidad y expectativa de vida, en población mexicana mayor de 50 años, es datos recopilados por Clark y colaboradores, de fuentes de los principales hospitales de atención terciaria de la ciudad de México, tanto por parte de la Secretaría de Salud como del Instituto Mexicano del Seguro Social, tomando registro de casos de fractura de cadera del año 2000 y la prevalencia de fractura vertebral del estudio latinoamericano LAVOS [12], e incluyendo la estadística de mortalidad nacional en México del año 2011. Por lo que el calibrar la herramienta FRAX® con la estadística de cada país, es de importancia debido a las diferencias tan marcadas en la esperanza de vida, como en la incidencia de fracturas de cadera entre países de todo el mundo. Como lo reflejan las incidencias mucho más altas de fractura de cadera en países europeos, en comparación con México [68,12]. Dentro de las posibles explicaciones de esta disminución en la tasa de incidencia en México en comparación con otros países incluyen una menor esperanza de vida, ya que la mayoría de las fracturas de cadera ocurren después de los 65 años [12], así como las diferencias en el estilo de vida, la variabilidad genética y los diferentes factores ambientales [69]. Como lo refleja el hecho de que en países localizados en latitudes más al norte, los rayos ultravioleta del sol son menores

durante el invierno que ninguna de las longitudes de onda ultravioleta consigue atravesar la atmósfera, incluso en un día soleado, como resultado la vitamina D tiende a ser un nutriente escaso en latitudes altas [70], como lo es en Inglaterra, además de ello las dietas en países civilizados tienden a ser deficientes en calcio.

Así que, calibrar la herramienta FRAX® solo corrige las diferencias en cuanto estadística demográfica, pero no corrige el peso predictivo de los factores de riesgo clínicos que fueron evaluados en poblaciones no latinoamericana. Como mencionan Pluijm et al, al concluir que la herramienta FRAX® no es representativo en países distintos a las cohortes que dieron creación a la herramienta [71]. Una manera de mitigar esta desventaja del FRAX®, es realizando el cálculo tanto con los factores de riesgo clínico como con la DMO, ya que se obtiene un mayor valor predictivo, posiblemente por el mayor peso que confiere la densidad mineral ósea. Un metanálisis demostró que esta combinación ofrece una mayor especificidad y sensibilidad que solo usando los factores de riesgo [72].

Además el uso de FRAX como una herramienta clínica exige considerar umbrales de intervención. Como se han determinado en el Reino Unido por la National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), implementando algoritmos de manejo que se basan de amplios estudios costo-efectividad. Sin embargo, estos umbrales de intervención pueden no ser aplicables en México, ya que el costo de la osteoporosis y la disponibilidad de densitómetros para la medición de la DMO difieren de los de Reino Unido. Por lo tanto, en la actualidad en México no está claro a qué nivel de riesgo de fractura se deban llevar a cabo intervenciones tanto de tratamiento como de evaluación.

## **11. CONCLUSION.**

Ante la ausencia de estrategias para implementar algoritmos tanto de tamizaje como de tratamiento a través del uso de la herramienta FRAX® en población mexicana, se recomienda seguir con los lineamientos de la ICSD para indicar la evaluación por DXA en la mujer postmenopáusica. Indicada en toda mujer de 65 años o más o en menores de 65 años, con algún factor de riesgo para masa ósea baja, tal como: bajo peso corporal, fractura previa, uso de medicamentos de alto riesgo, enfermedad o afección asociada con pérdida ósea. Esto hasta que no se disponga de revisiones similares a las realizadas en los E.U.A o Reino Unido que determinan sus estrategias mediante estudios de costo-efectividad.

Por tal motivo este estudio no es suficiente para disminuir el punto de cohorte en población mexicana, se sugiere estudios en con muestras mayores, así como de longitudinales con seguimiento a 10 años.



## **12. RECURSOS.**

### **Recursos humanos.**

- Médico residente titular de la tesis de la investigación

### **Recursos materiales.**

- 120 juegos del instrumentó de recolección de datos
- Bolígrafo

### **Financiamientos.**

- Consulta del Servicio de Biología de la Reproducción Humana: \$ 135 pesos.
- Densitometría ósea central: \$350 pesos.

## **13. ASPECTOS ETICOS.**

- Declaración de Helsinki. (1962) por la OMS.
- Ley General de Salud, titulo quinto, artículos 98-100 fracciones I -VII.
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS), Titulo Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I.

Este estudio está considerado como una investigación sin riesgo, acorde al RLGSMIS, Artículo 17, fracción I.

#### 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Selección de tema	X	X										
Registro de protocolo			X									
Recolección de información				X	X	X	X	X	X	X		
Reporte de resultados											X	
Presentación de tesis												X

## 15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cooper A. A treatise on dislocations and fractures of the joints. London: John Churchill; 1849.
2. Pommer G. Untersuchungen uber osteomalacie und rachitis. Leipzig: Vogel; 1885.
3. Albright F, Reifstein E. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams and Wilkins; 1948.
4. Albright F, Smith P, Richardson A. Post-menopausal osteoporosis: its clinical features. JAMA. 1941; 116: 2465-2474.
5. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993; 94:646-650.
6. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series. Geneva; 1994.
7. Aaron J, Makins N, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. Clin Orthop Rel Res. 1985; 215: 260-271.
8. Aaron J, Gallagher J, Anderson J, Stasaik L, Longton E, Nordin B. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. Lancet. 1974; 2: 229-233.
9. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet. 2002; 359: 1841-1850.

10. NIH: Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285:785-795.
11. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2005; 16: 3-7.
12. Zanchetta J, Clark P, Cons F, et al. The Latin America regional AUDIT. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. International Osteoporosis Foundation. 2012: 1-68.
13. Riera-Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. Salud Pública Mex. 2009;51: 52-55.
14. Johansson H, Clark P, Carlos F, Oden A, McCloskey E, Kanis J. Increasing age and sex specific rates of hip fracture in Mexico: a survey of the Mexican institute of social security. Osteoporos Int. 2011; 22(8):2359-2364.
15. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Ragi S, Haddock I, Zanchetta J, Jaller I, Palermo I. et al. The prevalence of vertebral fractures in Latin America countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporosis Int. 2009; 20: 275-282.
16. Cann C. and Genant H. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 1980; 4:493-500.
17. Kanis J, McCloskey E, Johansson H. et al. A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 2008; 42:467-475.
18. Es la X. Leslie W, Majumdar S, Lix L, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis J. High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. Osteoporosis International. 2012; 23(1): 391-397.

19. Cranney A, Jamal S, Tsang J. et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007; 177:575-580.
20. Peel N. and Eastell R. Diagnostic value of estimated volumetric bone mineral density of the lumbar spine in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 317-320.
21. Schneider P, Reiners C, Cointy G, Capozza R, Ferretti J. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 639-646.
22. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-1850.
23. Stone K, Seeley D, Lui L, Cauley J, Ensrud K, Browner W. 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: 1947-1954.
24. Mirza F, Padhi I, Raisz L, Lorenzo J. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1991-1997.
25. Modder U, Clowes J, Hoey K, Peterson J, McCreedy L, Oursler M. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 27-34.
26. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann M, Cenci S, Ross F, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down regulating receptor activator of NK-kB ligand (RANK-L) induced JNK activation. *J Biol Chem*. 2001; 276: 8836-8840.
27. Hofbauer L, Khosla S, Dunstan C, Lacey D, Spelsberg T, Riggs B. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 1999; 140: 4367-4370.

28. Manolagas S. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010; 31: 266-300.
29. Nordin B, Wishart J, Clifton P, McArthur R, Scopacasa F, Need A. et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 123-130.
30. Horowitz M, Wishart J, Need A, Morris H. and Nordin B. Effects of norethisterone on bone related biochemical variables and forearm bone mineral in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol.* 1993; 39: 649-655.
31. Heaney R. How does bone support calcium homeostasis? *Bone.* 2003; 33: 264-268.
32. Nordin B, Need A, Morris H, O'Loughlin P, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 998-1002.
33. Walker M, Cong E, Lee J et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2015; 26(12):2837-2843.
34. Feng X, McDonald J. Disorders of Bone Remodeling. *Annual review of pathology.* 2011; 6: 121-145.
35. Recker R, Lappe J, Davies K. and Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1628-1633.
36. Gourlay M, Overman R, Ensrud K. Bone Density Screening and Re-screening in Postmenopausal Women and Older Men. *Current osteoporosis reports.* 2015; 13(6): 390-398.

37. Gallagher J, Yalamanchili V, Smith L. The Effect of Vitamin D on Calcium Absorption in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(10): 3550-3556.
38. Need A, Horowitz M, Morris H. and Nordin B. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25 dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1577-1581.
39. Mukherjee S. and Sorrell M. Effects of alcohol consumption on bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1073.
40. Need A, Kemp A, Giles N, Morris H, Horowitz M, and Nordin B. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 83-88.
41. Wacker M, Holick M. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013; 5(1):111-148.
42. Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1763-1766.
43. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013; 24(1): 23-57.
44. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2017; 12(1): 43.
45. Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H. and McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 385-397.

46. Nguyen N, Frost S, Center J, Eisman J. and Nguyen T. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1431-1444.
47. Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO): Richtlijn Osteoporose en fractuur preventie, derde herziening. Utrecht: CBO, 2011.
48. Hui S, Slemenda C. and Johnston C. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1998; 81:1804-1809.
49. Kanis J, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C. and Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 989-995.
50. Kanis J, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J. et al: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1033-1046.
51. Kanis J, Borgström F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B. et al: Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 581-589.
52. Kanis J, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P. et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382.
53. Kanis J, Odén A, McCloskey E, Johansson H, Wahl D. and Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2239-2256.
54. Cauley J, El-Hajj Fuleihan G, Luckey M, Arabi A, Fujiwara S, Ragi-Eis S. et al: Official positions for FRAX clinical regarding international differences. *J Clin Densitom.* 2011; 14: 240-262.



55. Bow C, Cheung E, Cheung C, Xiao S, Loong C, Soong C. et al: Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 879-885.
56. Hillier T, Cauley J. and Rizzo J. The WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1774-1782.
57. Leslie W, Lix L, Morin S, Johnansson H, Odén A, McCloskey E. et al: Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 75-85.
58. Kanis J, Harvey N, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Archives of osteoporosis.* 2016; 11(1): 25.
59. McCloskey E. FRAX® Identificando personas con riesgo elevado de fractura. *Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF).* 2012: 1-16.
60. Kanis J, Adams J, Borgström F, Cooper C, Jönsson B, Preedy D. et al: The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 4-15.
61. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A. et al. Denosumab reduces the risk of all osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 1480-1486.
62. Kanis J, Johansson H, Odén A. and McCloskey E. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2347-2355.
63. Rabar S, Lau R, O'Flynn N, Li L, Barry P. Risk assessment of fragility fractures: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012. 8;345-369.

64. 4to Informe de labores 2015-2016, Secretaría de Comunicaciones y Transportes, Reforma de Telecomunicaciones. Secretaría de Comunicaciones y Transportes. 2016: 87-101.
65. Azagraa R, Roca G, Martín-Sánchez J, Casado E, Encabo G, Zwartá M. et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin*. 2015; 144: 1-8.
66. Fraser L, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi J. et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int*. 2011; 22(3): 829-837.
67. Silva B, Broy S, Boutroy S, Schousboe J, Shepherd J, Leslie W. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015; 18(3): 309-330.
68. Sayers A, Whitehouse M, Berstock J, Harding K, Kelly M, Chesser T. The association between the day of the week of milestones in the care pathway of patients with hip fracture and 30-day mortality: findings from a prospective national registry - The National Hip Fracture Database of England and Wales. *BMC Med*. 2017; 15(1): 62.
69. Cooper C, Cole Z, Holroyd C, Earl S, Harvey N, Dennison E, Melton L. et al. Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 1277-1288.
70. Heaney R, Dowell M, Rafferty K, and Bierman J. Bioavailability of the calcium in fortified soy imitation milk, with some observations on method. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1166-1169.
71. Pluijm S, Koes B, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F et al. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 768-774.

72. Van Geel T, Nguyen N, Geusens P, Center J, Nguyen T, Dinant G. et al. Development of a simple prognostic nomogram for individualising 5-year and 10-year absolute risks of fracture: a population-based prospective study among postmenopausal women. *Ann Rheum Dis.* 2010; 70: 92-97.





