



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.

CORRELACIÓN ENTRE ALTERACIONES EN EL
METABOLISMO MINERAL ÓSEO Y PERFIL DE
RIESGO CARDIOVASCULAR EN VARONES
MEXICANOS ASINTOMÁTICOS: ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. MARÍA FERNANDA GUILLÉN
PLACENCIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOAQUIN JOYA GALEANA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Julio 2018



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.

ÍNDICE

i.	Resumen	4
ii.	Marco teórico-referencial	5
iii.	Planteamiento del problema.....	15
iv.	Pregunta de investigación	15
v.	Justificación	15
vi.	Objetivos	16
vii.	Hipótesis.....	16
viii.	Método	17
ix.	Análisis estadístico	17
x.	Consideraciones éticas	17
xi.	Resultados	18
xii.	Discusión	26
xiii.	Conclusiones	28
xiv.	Referencias	29
xv.	Anexos	31

RESUMEN:

La definición operacional de la OMS de osteoporosis se realiza de acuerdo con los valores obtenidos a través de la densitometría, sin embargo, sabemos que esta medición aislada es insuficiente para predecir el riesgo de fracturas y se deben de tomar en cuenta otros factores involucrados. La escala de FRAX® toma en cuenta siete factores clínicos, para predicción de riesgo a diez años de fractura osteoporótica mayor (FOM) y fractura de cadera. El TBS recientemente se ha utilizado para aumentar la predicción de fractura como una medición indirecta de la microarquitectura, utilizado junto con la escala de FRAX el rendimiento de la escala es mejor. La relación entre el riesgo de fractura y riesgo cardiovascular en hombres se ha descrito por diferentes mecanismos como: estrés oxidativo, elevación de marcadores de inflamación, poca actividad física, disfunción endotelial y factores genéticos. La aterosclerosis afecta la irrigación ósea especialmente en cadera. Factores como FGF23, la osteoprotegerina (OC) y la osteopontina afectan la pared de los vasos y promueven la calcificación y formación de placas. La vitamina D esta involucrada no solo en metabolismo óseo también en metabolismo de glucosa y los lípidos. Por lo que la deficiencia también está involucrada en desenlaces cardiovasculares.

Presentamos un estudio de casos y controles en una población sin padecimientos agudos donde se estudio la proporción de alto riesgo de fractura con FRAX® en hombres y mujeres. Además de su asociación con riesgo cardiovascular con ACCAHA2013 y el ajuste del riesgo de FRAX® con TBS.

Se analizaron datos de 234 pacientes, 50% mujeres y 50% hombres previamente pareados por IMC y edad. La proporción de FRAX® alto fue mayor en mujeres que en hombres, sin cambios posterior al ajuste con FRAX-TBS.

En nuestro estudio encontramos una asociación negativa entre el riesgo FRAX® elevado y riesgo ACCAHA elevado en hombres, sin embargo, al realizar el ajuste de FRAX® con TBS se obtiene una relación positiva tanto en fractura osteoporótica mayor como para fractura de cadera, lo que quiere decir que los hombres con riesgo cardiovascular elevado tienen 2.15 veces mayor riesgo de una fractura osteoporótica mayor y 2.6 veces mayor riesgo de fractura de cadera.

MARCO TEÓRICO

Osteoporosis

La osteoporosis se define como un trastorno sistémico caracterizado por una pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, como consecuencia provoca mayor riesgo de fracturas y aumento de la mortalidad predominantemente en hombres. (1,2)

Se trata de una enfermedad silenciosa que se identifica usualmente cuando el paciente presenta una fractura (2). Las fracturas por fragilidad son definidas como fracturas que ocurren sin trauma mayor, usualmente por caídas, los sitios más comunes son cadera, cuerpos vertebrales, radio distal y húmero proximal. De todas estas la fractura de cadera genera el 50% de los costos a nivel de salud y aproximadamente 53% de estos pacientes no podrán volver a realizar sus actividades de forma independiente. (3)

Los principales factores de riesgo asociados se han estudiado en mujeres y hombres identificando a la edad como el principal factor. Otros factores identificados y que han sido ampliamente estudiados para estandarizar el tamizaje son el índice de masa corporal (IMC) bajo, historia personal de fracturas previas, tabaquismo, uso crónico de esteroides, alcohol, artritis reumatoide. (3,4)

En los últimos años se han realizado múltiples estudios para identificar otros factores de riesgo en los cuales se ha encontrado una fuerte asociación con enfermedades con impacto cardiovascular como diabetes, hipertensión y evento vascular cerebral. (4)

La fisiopatología de esta enfermedad, en la mayoría de los casos se explica por dos principales mecanismos la primera y más estudiada es la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Los osteoblastos son estimulados principalmente por la paratohormona (PTH) y la vitamina D, como resultado aumenta la producción de el receptor del activador nuclear kappa B (RANK) y su ligando (RANKL), los cuales son factores de la osteoclastogénesis. La unión de del RANKL a RANK inhibe la muerte de osteoclastos y por lo tanto aumenta la resorción ósea. La osteoprotegerina producida por los osteoblastos inhiben esta vía. Los estrógenos inhiben de igual manera la expresión de RANKL con lo que disminuye la

diferenciación de los osteoclastos. (5) Debido a estas vías a partir de la menopausia las mujeres sufren una disminución de la densidad mineral ósea de forma abrupta, en comparación con los en hombres. (2)

El segundo mecanismo fisiopatológico de la osteoporosis es secundario a los cambios que ocurren con la edad, en la cual se afecta la cortical del hueso por lo que predispone a fracturas en los ancianos.(5) A partir de los 40 años la resorción ósea es mayor a la formación lo que produce una pérdida de hueso aproximada de 0.5 a 1 % al año. (2) Estos cambios en la masa ósea son multifactoriales principalmente cambios hormonales y deficiencia de vitamina D que provoca hiperparatiroidismo secundario con lo cual aumenta la actividad osteoclástica. (5) Existen otros mecanismos fisiopatológicos primarios que ocurren en población joven, como algunos trastornos genéticos por ejemplo mutaciones en los receptores estrogénicos o de la aromatasa y niveles bajos del factor del crecimiento insulínico tipo I (IGF1), presentan disminución de la densidad mineral ósea y por lo tanto fracturas en edades tempranas. (6)

En los últimos años se han realizado múltiples estudios para encontrar otros factores de riesgo, debido a que existen teorías acerca de otros mecanismos que podría compartir con enfermedades cardiovasculares, que serán discutidos más adelante.

Osteoporosis en hombres

La osteoporosis en hombres presenta mayores barreras en el diagnóstico y tratamiento comparado con mujeres, pocos pacientes posteriores a una fractura son evaluados de forma integral para tener un seguimiento y ver la posibilidad de manejo fuera del terreno ortopédico. (5)

En la mayoría de los hombres la osteoporosis se presenta con edad avanzada usualmente mayores de 70 años, en los casos de inicio más temprano se deben estudiar causas secundarias. Es importante encontrar otras causas debido a que el tratamiento podría dirigirse. (2)

La evaluación de los pacientes previo a la fractura debe ser el enfoque principal en la consulta de cualquier especialista, identificar algunos datos clínicos durante la evaluación como disminución de estatura de 5 cm, xifosis dorsal, signos de hipogonadismo, talla baja, sarcopenia. Así mismo interrogar por medicamentos que podrían poner en riesgo como el uso de esteroides, bloqueo androgénico o antecedente de algunos quimioterapéuticos. (6)

Diagnóstico

Las guías de la Endocrine Society y las del National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), estas últimas más actualizadas, proponen realizar tamizaje con densitometría a todos los hombres mayores de 70 años. Sin embargo, deben tomarse en cuenta otros factores para realizar densitometría a partir de los 50 años. (3,7)

La tabla 1.1 muestra los principales factores de riesgo de osteoporosis en hombres y por los cuales se debe realizar tamizaje con densitometría en edades más tempranas.

Tabla 1.1 Factores de riesgo para realizar DXA en hombres antes de los 70 años
Pubertad tardía Hipogonadismo Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Artritis Reumatoide Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Uso de glucocorticoides Uso de agonistas de GnRH Tabaquismo Etilismo
DXA: Absorciometría dual de rayos X, GnRH Hormona liberadora de gonadotropinas. Watts N. Osteoporosis in Men. Endocrine Practice 2013;19:834–8.

El diagnóstico de osteoporosis se realiza a través de la densitometría no existe ningún estudio de laboratorio útil para esto, sin embargo es importante tomar en cuenta la clínica del paciente para ampliar abordaje en caso de sospecha de osteoporosis secundaria por ejemplo hipercalciuria, síndrome de Cushing, malabsorción intestinal, mieloma múltiple, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo entre otros. (3)

Densitometría ósea

En 1980 se introdujo la absorciometría dual de rayos-x (DXA) conocida como densitometría, se trata de una fuente segura para la estimación de la densidad mineral ósea (DMO), posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió osteoporosis como T-score de -2.5 o menos aplicado para mujeres posmenopáusicas y más tarde fue aprobado en hombres. Este punto de corte se debe a una estimación de riesgo de fracturas en la vida del 30%, lo cual correlaciona con disminución de densidad ósea y fragilidad. (7-9)

La DMO evalúa la columna y cuello del fémur debido a que son los sitios más frecuentes de fracturas, sin embargo, las escalas utilizadas para estimar el riesgo utilizan únicamente el valor de cuello del fémur debido a que la columna en población mayor puede presentar múltiples cambios degenerativos que podrían provocar artefacto y por lo tanto incrementar el valor de DMO. (3)

Hoy en día se sigue considerando la DXA como el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis, las nuevas máquinas utilizan menor radiación las cuales podrían compararse con la radiación natural. Utiliza una tecnología de dos energías distintas que son capaces de diferenciar entre hueso mineralizado, compuestos de hidroxapatita, músculo, grasa y piel. La unidad de medición de la densidad mineral ósea es en gramos/cm², la cual es distinta dependiendo de la raza, por ejemplo en sujetos caucásicos la media con edad ajustada fue de 0.686 g/cm², mientras que en afro-americanos de 0.841g/cm². Debido a lo anterior se debe considerar la raza y etnia para estimar el riesgo de fracturas. (7)

El resultado de la densitometría anteriormente dependía de cada manufacturera por lo que se crearon puntos de corte para realizar el diagnóstico, esto lo definió la OMS después de que se demostró que a partir de ese corte aumenta el riesgo de fractura en ambos sexos. El T-score se define como la diferencia de DMO media de una población sana y la del paciente dividida entre las desviaciones estándar del paciente, cuando es ajustado a la edad se conoce como Z-Score. Posteriormente se estudio el T-score en que una persona tiene mayor riesgo de fractura y finalmente la OMS definió osteoporosis con un punto de corte <-2.5 . (9)

Según la OMS la clasificación de osteoporosis y osteopenia depende de los puntos de corte de la desviación estándar que se muestra en la tabla 1.2.

Tabla 1.2 Clasificación de la disminución de la DMO según el resultado de la densitometría.	
Normal	T-Score mayor o igual a -1 DS
Osteopenia	T-score <-1 y > -2.5 DS
Osteoporosis	T-score menor o igual a -2.5 DS
Osteoporosis severa	T-score menor o igual a -2.5 DS en presencia de una fractura.
Abreviaturas: DMO Densidad mineral ósea, DS desviación estándar. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at the primary health care level: summary meeting report, 2004.	

La definición de osteoporosis y el objetivo de estos puntos de corte en la densitometría se ha utilizado para identificar los paciente que necesitan iniciar tratamiento, sin embargo existen algunas controversias acerca de los puntos de corte en hombres debido a que la DXA podría estimar mayor DMO en hombres por tener mayor tamaño de huesos sin tener mejor densidad volumétrica, así mismo las poblaciones utilizadas para el cálculo de las desviaciones estándar no se encuentra homogénea para hombres y mujeres por lo que podría subestimar el cálculo en hombre. (8)

Debido a esto la National Bone Health Alliance (NBHA) incluyó nuevos criterios diagnósticos de osteoporosis, no solo tomando en cuenta la DMO, además los factores de la escala FRAX® y fracturas por fragilidad previas, con estos nuevos criterios se incremento el diagnóstico de osteoporosis hasta 3.7 veces más en hombre y 2 veces más en mujeres. (10)

Evaluación de Riesgo de Fractura

La definición operacional de osteoporosis de la OMS se realiza con los valores de DXA previamente mencionados, los cortes han sido utilizados para identificar a los pacientes que requieren de tratamiento, sin embargo tomar en cuenta solo estos valores ha fracasado debido a que existen más pacientes con densitometrías en rangos de osteopenia o normales que sufren fracturas en comparación con los que tienen rango de osteoporosis.(11) Esto sugiere que la DXA es insuficiente para predecir el riesgo de fracturas y se deben de tomar en cuenta otros factores involucrados. (11,12)

Se han evaluado múltiples escalas como predictores de fractura, la Fracture Risk Assessment (FRAX®) se desarrollo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Universidad de Sheffield en Inglaterra, se ha convertido en la escala más utilizada a nivel mundial. (3,11,12)

Esta escala toma en cuenta siete factores clínicos junto con edad e índice de masa corporal (IMC), mostrados en la tabla 1.3, para predicción de riesgo a diez años de fractura osteoporótica mayor (FOM) y fractura de cadera. (12)

La fractura osteoporótica mayor se define como fractura de antebrazo, cadera, vertebral o humeral. La escala se empezó a utilizar para cálculo de riesgo en clínicas de primer nivel donde no hubiera acceso a DXA, sin embargo hoy esta en controversia la utilidad de la escala sin la DMO. (11)

En base a la predicción de riesgo de fracturas la escala de FRAX® ayuda a identificar los pacientes que deben de iniciar tratamiento. El umbral ha sido evaluado en múltiples estudios, en las guías americanas y europeas el corte en fractura de cadera es >3% y en fractura osteoporótica mayor es >20%. Sin embargo

recientemente se han realizado estudios para análisis estos puntos de corte en la población mexicana, identificando puntos de corte más bajos para fractura osteoporótica mayor que dependen de la edad. (13)

Tabla 1.3 Factores de riesgo empleados en la escala de FRAX®

Factor de riesgo	Características
Edad	Aprobada en pacientes de 40 a 90 años de edad.
Género	Hombre o Mujer
Peso	Expresado en kilogramos
Talla	Expresado en centímetros
Fractura previas	Incluye fracturas que ocurrieron en la vida adulta o por trauma leve
Antecedente familiar	Antecedente de fractura de cadera en alguno de los padres.
Tabaquismo	De forma actual, es independiente de la cantidad.
Glucocorticoides	Uso de > 5mg de prednisona en los últimos 3 mese.
Artritis reumatoide	Sólo incluir diagnóstico confirmado.
Osteoporosis secundara	Diabetes insulino-dependiente, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo no controlado, menopausia <45 años, desnutrición o malabsorción, enfermedad hepática crónica.
Alcohol	Más de 3 bebidas al día.
Densidad mineral ósea	Toma en cuenta el modelo de la máquina de DXA. Utiliza la DMO del cuello femoral expresada en gramo/cm ²
Primary Care Use of FRAX®: Absolute Fracture Risk Assessment in Postmenopausal Women and Older Men. Postgraduate Medicine 2010;122:82	

Escala Trabecular Ósea (TBS)

Además de la densidad mineral ósea (DMO), el riesgo de fracturas también depende de la geometría, microarquitectura, microdaño, recambio ósea y mineralización, los cuales contribuyen a la fuerza del hueso. (7)

La escala trabecular ósea (TBS) es una medición de la textura que utiliza escala de grises y proyecciones de imágenes 2D, cuantifica la variación en grises de pixel por pixel. No es una medición directa de la microarquitectura sin embargo correlaciona

con características 3D del hueso como número trabecular, separación trabecular y la densidad de la conectividad. (14,15)

Se obtiene del re-análisis de la DXA de columna lumbar, que permite una comparación con la densidad mineral ósea. (16) Se puede adaptar el software para el cálculo de TBS de forma prospectiva o retrospectiva con las imágenes de la DXA. (14)

La cohorte de Manitoba ha sido la más grande realizada para comparar la DMO y la TBS con la predicción de fractura vertebral, fractura de cadera y fractura osteoporótica mayor en mujeres posmenopáusicas con resultado significativos para TBS (17). Se han realizado otros estudios demostrando que la TBS junto con la DMO tiene mejor rendimiento que cualquiera de las dos pruebas solas. (15) Posteriormente en el FRAX® se agregó un ajuste de riesgo con que incluye la TBS, los últimos estudios han demostrado que tiene mayor correlación con el riesgo de fracturas que el FRAX® solo. (14,18,19)

Recientemente se ha actualizado el algoritmo de TBS debido a que estudios previos documentaron que el tejido blando puede modificar el resultado, en la cohorte de Manitoba se comparó el algoritmo demostrando ser mejor la última versión con mejor correlación con el riesgo de fracturas. (16)

Evaluación de riesgo cardiovascular

En 1948 la Cohorte de Framingham fue de las primeras y más grandes realizadas para evaluar el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), se demostró que la enfermedad aterosclerótica comienza a desarrollarse años antes a la presentación de ASCVD, definidas como enfermedad coronaria, evento vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. (20)

En 2013 la ACC/AHA a través Pool Cohort Risk Equation aprobó el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años. La Cohorte se desarrolló con 11240 mujeres y 9098 hombres caucásicos de 40 a 79 años de edad tomando en cuenta las variables que se muestran en la tabla. 1.4. (21)

Se considera riesgo cardiovascular elevado cuando es mayor a 7.5% y por lo tanto se debe iniciar medidas de modificación de estilo de vida y manejo farmacológico dependiendo los factores. (21)

Tabla 1.4 Factores de riesgo para el calculo de riesgo ASCVD ACC/AHA 2013

Edad	Entre 20-79 años
Género	Mujer, hombre
Etnia	Afro-Americano, Caucásico
Colesterol total	Cifras entre 130-320 mg/dL
Colesterol -HDL	Cifras entre 20-100 mg/dL
TA sistólica	Valores 90-200 mmHg
Hipertensión	Manejo farmacológico con antihipertensivos
Diabetes Mellitus	Diagnóstico previo
Tabaquismo	Tabaquismo actual independiente de dosis.
Abreviaturas: Colesterol HDL de alta densidad, TA Tensión arterial. ACCAHA 2013,	

Correlación de osteoporosis y riesgo cardiovascular en hombres

Múltiples estudios previos han demostrado la relación entre riesgo cardiovascular alto y riesgo de fractura en hombres(22–25), sin embargo la mayoría han sido realizados en mujeres posmenopáusicas con una correlación estadísticamente significativa para mujeres y no en hombres (26) esto se ha fundamentado debido a mayor prevalencia de osteoporosis por edad y su mecanismo fisiopatológico relacionado con la pérdida rápida hormonal. (27)

En cuanto el estudio en hombres la relación entre estas enfermedades ha tenido mayor asociación con los cambios que ocurren con la edad, se han encontrado otros mecanismos fisiopatológicos como: estrés oxidativo, elevación de marcadores de inflamación, poca actividad física, disfunción endotelial y factores genéticos. (22)

La aterosclerosis y el riesgo de fractura comparten algunos factores de riesgo como la edad, el tabaquismo y la hipertensión, (23) en algunos estudios la severidad de la calcificación de la aorta abdominal ha tenido una fuerte relación con el riesgo de fractura. (27)

Algunos factores que participan en el metabolismo óseo como el FGF23, la osteoprotegerina (OP) y la osteopontina afectan la pared de los vasos y promueven la calcificación y formación de placas.(25) La osteoprotegerina ha sido ampliamente estudiada debido a su actividad inhibitoria de los osteoclastos, sin embargo la OP elevada se ha asociado mayor riesgo de fractura y mayor riesgo cardiovascular, por lo que su involucro fisiopatológico aún no es clara. (28)

Otros mecanismos que se deben tomar en cuenta es la deficiencia de vitamina D debido a que esta involucrada no solo en metabolismo óseo como ya hemos mencionado, también altera el metabolismo de glucosa y los lípidos. Además, se ha descrito que presenta actividad inhibitoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Todos estos efectos tienen un impacto a nivel cardiovascular lo cual podría explicar la correlación con la osteoporosis. (25)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las fracturas por osteoporosis representa un problema importante salud debido al aumento de la morbi-mortalidad 10-20% en un año posterior a una fractura de cadera y aumento de 2.5 veces el riesgo de presentar nuevas fracturas. Los hombres presentan mayor aumento en la mortalidad que las mujeres. (12) Debido a los cambios demográficos en los cuales la mayor parte de la población será de edad avanzada, se estima que en México tendrá un aumento en la incidencia de fracturas de hasta 110,050 fracturas en el año 2050. (11)

Para mejorar el diagnóstico y la predicción de riesgo de fractura se han desarrollado escalas como FRAX® y su ajuste con la TBS, de la cual aún no existe evidencia suficiente acerca de su relación con riesgo cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de discapacidad y muerte en el mundo, cuando estas se asocian a fracturas por fragilidad representa mal pronóstico.

El riesgo fractura y el riesgo de ASCVD comparten factores de riesgo por lo que se pretende estudiar la relación entre ambos. Existe una fuerte asociación de estos riesgos en mujeres, sin embargo en hombres aún no existe evidencia suficiente.

JUSTIFICACIONES

Existen múltiples estudios que han dejado claro la relación entre el riesgo cardiovascular y osteoporosis, sin embargo aún esta en controversia en hombres debido a que la asociación más fuerte ha sido en mujeres.

Los estudios con correlaciones negativas entre el riesgo cardiovascular y la osteoporosis se han realizado tomando en cuenta únicamente la DMO, sin embargo los que se han realizado con asociaciones positivas son aquellos en los que se ha evaluado con seguimiento de fracturas o riesgo de fractura.

Este el primer estudio que compara el riesgo de fractura con FRAX ajustado a TBS y riesgo cardiovascular ACC/AHA en hombres.

HIPÓTESIS

Si existe correlación entre el riesgo de fractura y riesgo cardiovascular en hombres.

OBJETIVOS

1. Establecer la correlación entre el FRAX y el ACC-AHA 2013 en hombres y comparar los resultados con mujeres de edad y sexo similares.
2. El objetivo de este trabajo es comparar la proporción de hombres vs. mujeres mexicanos con alto riesgo cardiovascular y alto riesgo fracturas, pareados por edad e IMC.
3. Establecer si la corrección por TBS influye en el riesgo de fracturas al ser correlacionada con la escala de ACC/AHA- 2013

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de casos y controles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres y mujeres Mayores de 18 años. Con expedientes con elementos suficientes para calcular el riesgo cardiovascular obtenido por la ecuación ACC/AHA 2013 y FRAX®.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes incompletos. Sujetos con padecimientos agudos con hospitalizaciones por comorbilidades graves, con deterioro de sus condiciones generales o ingreso a terapia intensiva. Síntomas cardiovasculares durante la evaluación inicial o fracturas agudas.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Incluye los datos de pacientes mexicanos adultos de cualquier sexo, que hayan sido evaluados en la consulta externa de salud ocupacional y/o medicina interna para tamizaje o seguimiento de condiciones crónicas y sujetos en hospitalización por procedimientos menores en situaciones no críticas, en el Centro Médico ABC.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

En el Centro Médico ABC la recolección de datos se realizará de febrero 2018 a junio de 2018.

DETALLES DE LA METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS GENERALES

1. Los datos clínicos y de imagen serán obtenidos de forma retrospectiva de expedientes clínicos físicos provenientes de medicina preventiva y expedientes electrónicos.
2. Los estudios de imagen con interpretación fueron realizados mediante procedimientos y algoritmos validados y estandarizados para cada prueba.
3. Especificaciones de la densitometría: manufacturera HOLOGIC.
4. Los instrumentos validados de riesgo de fracturas por FRAX® cuentan con autorización de los autores originales para su utilización en nuestro protocolo.
5. Los riesgos calculados mediante la ecuación de AHA/ACC2013 serán calculadas de acuerdo a las últimas versiones y con las herramientas disponibles en los sitios web.
6. Especificaciones de laboratorio: La medición de lípidos colesterol total, HDL.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. El estudio es considerado como investigación de tipo observacional sin riesgo debido a que los procesos y la evaluación integral contiene los datos obtenidos durante una valoración de rutina, respetando la confidencialidad de los mismos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia

absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuantiles (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias. La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales con la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de Chi cuadrada. Se creó un grupo de pacientes con riesgo elevado por ACC/AHA-2013 aunado a riesgo elevado de fractura de FRAX® en sus 4 variantes (FRAX® FOM, FRAX® FOM TBS, FRAX® cadera FRAX® cadera TBS). Estos pacientes con riesgos elevados por las dos escalas se subdividieron en grupos de sexo y se compararon las proporciones. De una base de datos de un total de 237 pacientes se realizó un análisis por cálculo del score de propensión utilizando variables género, edad e IMC y la estimación de la probabilidad de sexo masculino como variable dependiente de un modelo de regresión logística binaria, obteniendo 117 pares mediante el emparejamiento con la puntuación más cercana con el objetivo de obtener controles con la misma edad, IMC y sexo. El análisis de casos incluyó la comparación de sujetos con alto puntaje de riesgo CV y de fractura elevado por alguna de las escalas FRAX®; los controles fueron pacientes con riesgos bajos para ambas variables y se utilizó la variable de “sexo masculino” como factor de exposición para obtener OR con CI 95%. Se hizo el cálculo de correlaciones con la fórmula de Pearson para las escalas de ACC/AHA 2013 y las diferentes escalas de FRAX®.

RESULTADOS

Se analizaron datos de 234 pacientes, 50% mujeres y 50% hombres previamente pareados por IMC y edad. Se obtuvo una media de edad de 68(±9). Hubo una mayor proporción de hombres con consumo de alcohol significativo y el grupo de las mujeres tuvo mayores niveles de colesterol total, c-HDL y c-No HDL. Los pacientes presentan proporciones similares de comorbilidades metabólicas, así como uso de medicamentos que afectan la microarquitectura del tejido óseo (esteroides) y las escalas de riesgo cardiovascular (antihipertensivos) (tabla 2.0)

Tabla 2.0: Características generales en hombres y mujeres mexicanos pareados por edad e IMC para evaluación de riesgo cardiovascular y riesgo de fracturas a 10 años.

Antecedentes médicos, n(%)				
	Total (n=234)	Mujeres (n=117)	Hombres (n=117)	<i>p</i>
DM 2	29 (12.3)	11 (9.4)	18 (15)	0.16
PDM	6 (2.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	1
HAS	94 (40.2)	46 (39)	48 (41)	0.79
Fracturas previas	10 (4.27)	6 (5.1)	4 (3.4)	0.52
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	34 (14.5)	17 (14.5)	17(14.5)	1
Sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m ²)	120 (51.2)	59 (50.4)	61(52.1)	0.95
Tabaquismo activo	72 (30.7)	34 (29)	38 (32)	0.57
Alcoholismo (>3 gr/día)	10 (4.3)	1 (0.85)	9 (7.7)	0.01
Fármacos				
Esteroides	3 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.8)	0.56
Antihipertensivos	86 (36)	41 (35)	45 (38)	0.58
Estudios de laboratorio (mg/dL), media (DE)				
Glucosa en ayuno	104 (34)	104 (35)	105 (34)	0.83
Colesterol total	201 (48)	212 (49)	190 (45)	<0.01
c-LDL	121 (39)	126 (40)	116 (37)	0.05
c-HDL	53 (17)	58 (20)	49 (12)	<0.01
c-no HDL	147 (44)	153 (46)	141 (43)	0.03
TG	132 (78)	135 (89)	128 (62)	0.57
Abreviaturas: DM2 Diabetes Mellitus tipo II, PDM Prediabetes, HAS Hipertensión arterial sistémica, c-LDL Colesterol de baja densidad (mg/dL),c-HDL Colesterol de alta densidad (mg/dL), Colesterol de no alta densidad (mg/dL), TG Triglicéridos (mg/dL).				

Cálculo de riesgo de fractura a 10 años: escala de FRAX®

Se aplicaron las fórmulas de FRAX® para riesgo de fractura a todos los pacientes y se compararon las medias entre grupos de sexo (tabla 2). Se encontró una proporción de pacientes de alto riesgo de FRAX® FOM de 5.6% (13/234) que fue mayor en el grupo de las mujeres (9.4% vs. 1.71%, p=0.01). La proporción de alto riesgo de FRAX® cadera fue de 6.84% (16/234) que nuevamente fue mayor en las mujeres (11.1% vs. 2.56%, p=0.01).

Tabla 2: Cálculo de escalas de riesgo de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera en población mexicana				
	Total (n=234)	Mujeres (n=117)	Hombres (n=117)	<i>p</i>
FRAX® FOM (%), media (IC)	4.2 (3.7-4.7)	5.5 (4.7-6.3)	2.9 (2.4-3.3)	<i><0.01</i>
FRAX® cadera (%), media (IC)	1.12 (0.79-1.45)	1.4 (0.89-1.96)	0.81 (0.42-1.21)	<i>0.07</i>
	Total (n=123)	Mujeres (n=72)	Hombres (n=51)	
FRAX®-TBS FOM (%), media (IC)	4.6 (3.85-5.35)	6.0 (4.8-7.15)	2.6 (2.13-3.08)	<i><0.01</i>
FRAX®-TBS cadera (%), media (IC)	1.02 (0.59-1.45)	1.37 (0.65-2.09)	0.53 (0.37-0.68)	<i>0.05</i>
Abreviaturas: FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. FOM fractura osteoporótica mayor, IC intervalo de confianza, TBS trabecular bone score.				

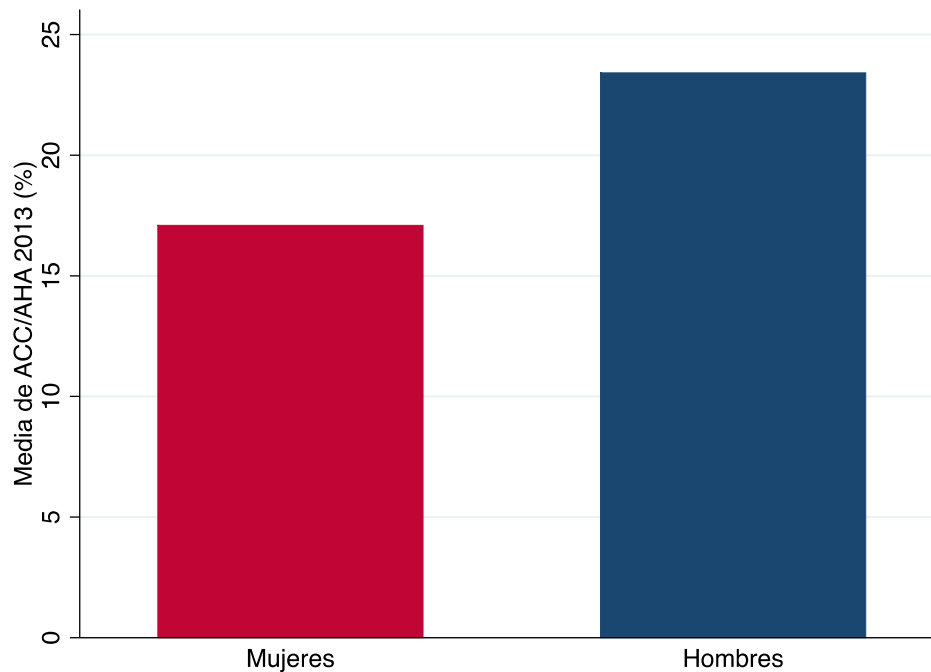
Se ajustó la escala de FRAX® al grupo de pacientes con TBS (n=123). Para FRAX® FOM ajustado por TBS se encontró una proporción de 6.5% de pacientes con riesgo igual o mayor a 10% (8/123) y todos se encontraron en el grupo de pacientes del sexo femenino. Para FRAX® de cadera mayor a 3% se observó la misma proporción y todos se encontraron en el grupo de las mujeres (6.5 vs. 0%, p=0.01).

Cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años: ACC/AHA 2013

El cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años utilizando la ecuación de ACC/AHA 2013 según sexo se muestra en la tabla 3. Se encontró una proporción de 82% de pacientes con riesgo cardiovascular elevado (n=192/234), la cual fue mayor en hombres que en mujeres (88 vs. 76%, $p < 0.01$) (Tabla 1, figura 1).

Tabla 3: Cálculo de escala de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres mexicanos pareados por edad e IMC				
	Total (n=234)	Mujeres (n=117)	Hombres (n=117)	<i>p</i>
ACC/AHA 2013 (%), media (IC)	20.2 (18-22)	17 (14.5-19.7)	23.4 (21-25.8)	<i><0.01</i>
Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal (kg/m ²), ACC/AHA 2013:				

Figura 1: Media de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres



Riesgo cardiovascular y riesgo de fractura

Se obtuvo una mayor proporción de mujeres que de hombres con riesgo FRAX® FOM y ACC/AHA-2013 elevados (8.6% vs. 1.71%, $p=0.02$). La proporción de hombres fue mayor en el grupo de pacientes con FRAX® cadera corregido por TBS y ACC/AHA-2013 elevados comparado con mujeres (83.3 vs. 65.5%, $p=0.02$). Utilizando las ecuaciones FRAX® cadera y FRAX® FOM TBS las proporciones fueron similares.

En el análisis de casos y controles se encontró una asociación entre el sexo y pertenecer al grupo de sujetos con alto riesgo cardiovascular y alto riesgo de fractura utilizando las ecuaciones antes mencionadas, el cual también se modificó al utilizar las ecuaciones ajustadas por TBS (tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre tener alto riesgo de fractura a 10 años y alto riesgo cardiovascular a 10 años y pertenecer al sexo masculino			
Casos	OR Exposición (sexo masculino)	IC, 95%	p
FRAX® FOM* y ACC/AHA-2013 elevados (%)	0.19	0.02-0.90	0.02
FRAX® FOM TBS* y ACC/AHA-2013 elevados (%)	2.15	0.90-5.2	0.06
FRAX® CADERA** y ACC/AHA-2013 elevados	0.48	0.08-2.24	0.31
FRAX® CADERA TBS** y ACC/AHA-2013 elevados	2.6	1.09-6.43	0.02

En esta tabla se muestra el OR que otorga pertenecer al sexo masculino para encontrarse en el grupo de pacientes con riesgos cardiovasculares y de fracturas elevados utilizando los puntos de corte preestablecidos para el ACC/AHA-2013 y las ecuaciones de FRAX en pacientes mexicanos pareados por edad e IMC.
*Riesgo alto $\geq 10\%$ **Riesgo alto $\geq 3\%$. Riesgo ACC/AHA elevado $\geq 7.5\%$.
Abreviaturas: FRAX® FOM: TBS, ACC/AH-2013, IMC: índice de masa corporal (kg/m^2)

La escala de ACC/AHA 2013 correlacionó positivamente con las escalas FRAX FOM y FRAX cadera en mujeres ($r=0.492$, $p<0.01$ y $r=0.435$, $p<0.01$, respectivamente). La correlación disminuyó para ambas escalas de riesgo de fractura corregidas por TBS ($r=0.370$, $p<0.01$ y $r=0.259$, $p=0.03$).

Al subdividir a los grupos por sexo, se observó que en mujeres hubo una correlación positiva entre las escalas de riesgo de fractura de cadera (FRAX®

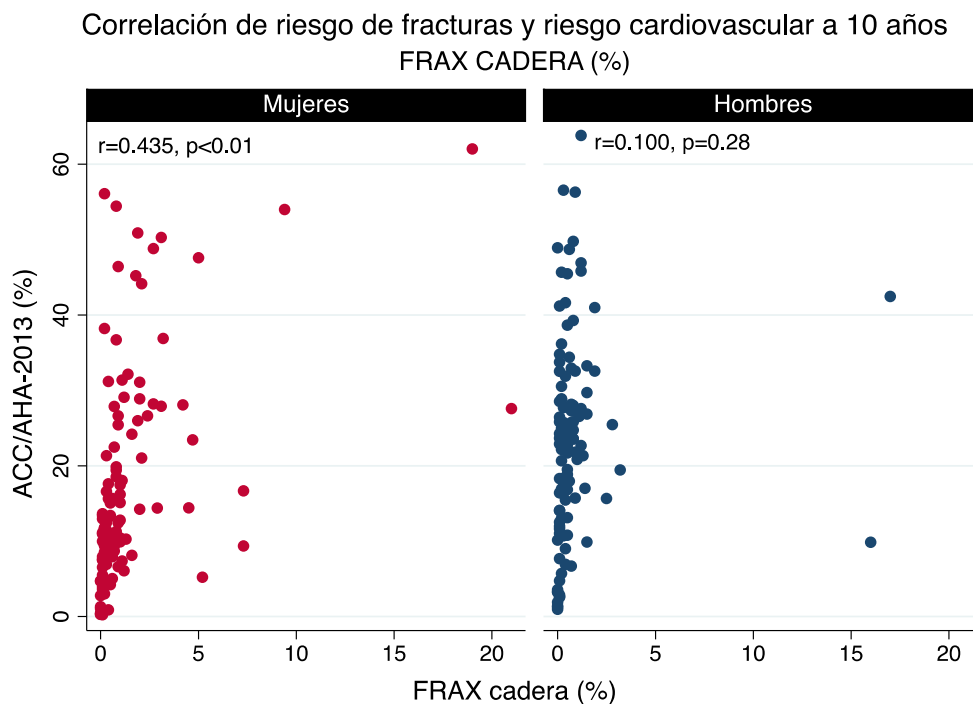
FOM y FRAX® cadera) y el ACC/AHA-2013, la cual no se observó en sujetos del sexo masculino (figura 2 A y B). Al corregir las dos escalas por TBS, se observó que la correlación aumentó en el grupo de los hombres, y disminuyó en el de las mujeres (Figura 3 A y B, tabla 4).

Tabla 4: Correlaciones entre la escala de riesgo cardiovascular ACC/AHA-2013 y las escalas de riesgo de fractura a 10 años de FRAX®, según sexo

	Mujeres	Hombres
	Riesgo de ACC/AHA-2013	Riesgo de ACC/AHA-2013
FRAX FOM	0.492**	0.058
FRAX CADERA	0.435**	0.100
FRAX FOM TBS	0.378**	0.248
FRAX CADERA TBS	0.259*	0.418**

Abreviaturas: ACC/AHA 2013: Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón 2013, FRAX® Fracture Risk Assessment Tool, FOM fractura osteoporótica mayor, TBS: trabecular bone score.

Figura 2.
A.



B.

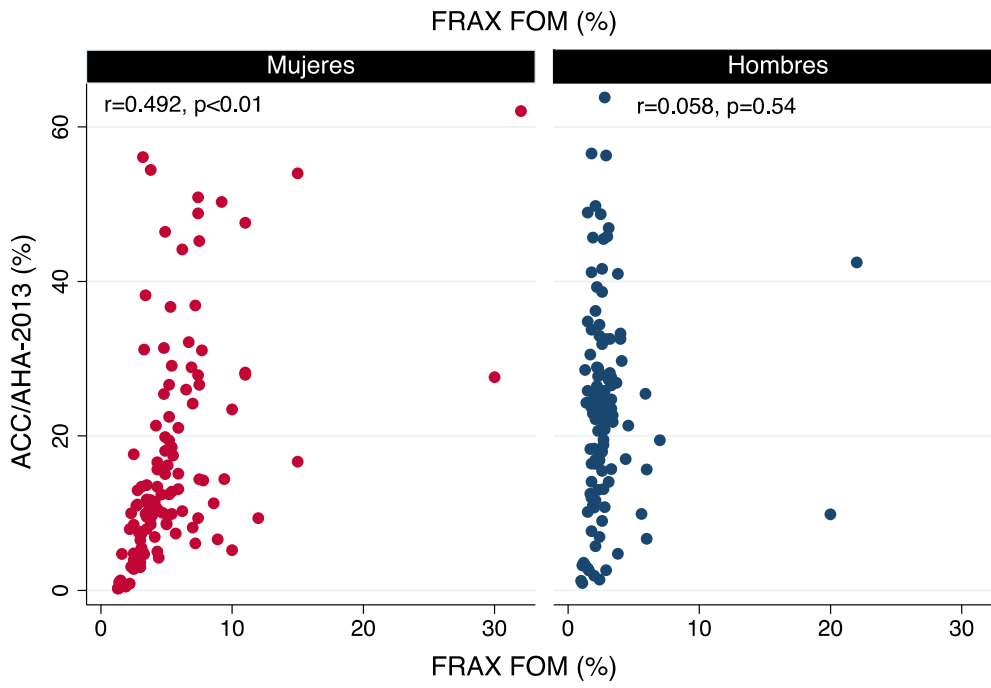
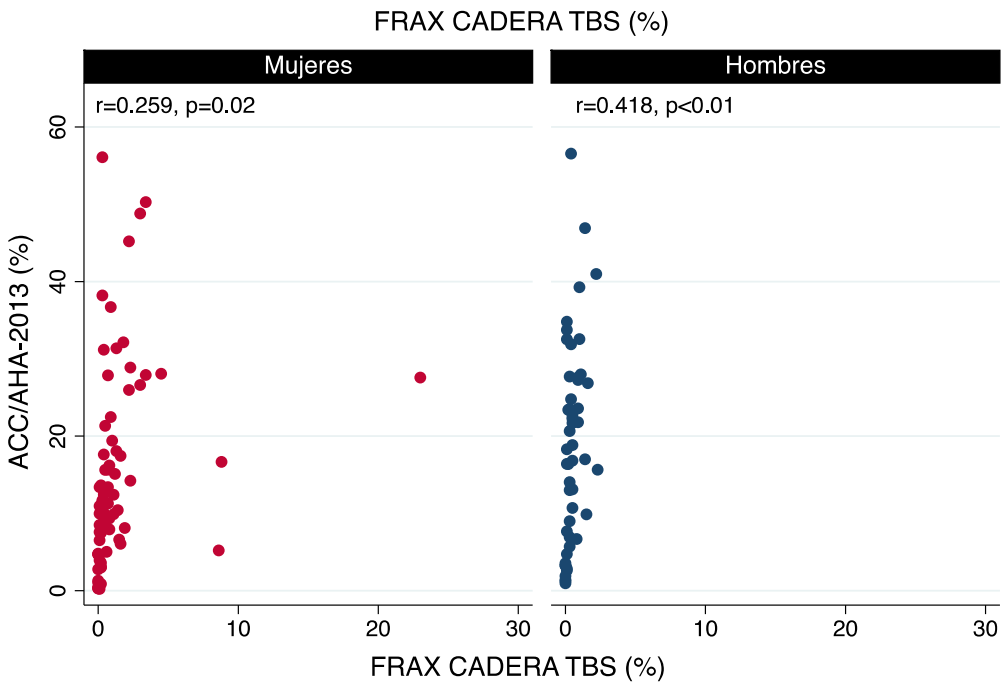
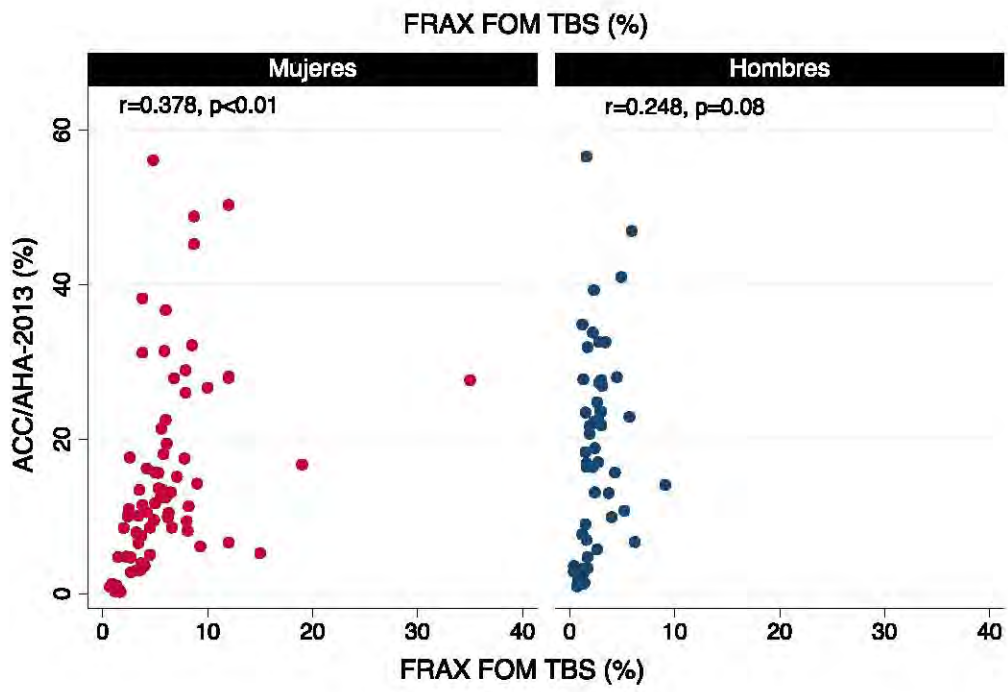


Figura 3

A.



B.



DISCUSIÓN:

Presentamos un estudio de casos y controles en una población sin padecimientos agudos donde se estudio la proporción de alto riesgo de fractura con FRAX® en hombres y mujeres. Además de su asociación con riesgo cardiovascular con ACCAHA2013 y el ajuste del riesgo de FRAX® con TBS.

La proporción de FRAX® alto fue mayor en mujeres que en hombres, sin cambios posterior al ajuste con FRAX®-TBS esto concuerda con los estudios epidemiológicos realizados en México y América Latina (29) en el que la incidencia de fractura vertebral en mujeres es del 17% y en hombres del 9%, para fractura de cadera se estima 16% en mujeres y 6% en hombres. Esto secundario a la pérdida estrogénica alrededor de los 50 años a partir de la menopausia, mientras que en los hombres esta más relacionado al proceso de envejecimiento. (2)

Por otro lado el riesgo cardiovascular en hombres fue mayor que en mujeres de forma significativa, esto a pesar de que las mujeres tenían niveles más alto de colesterol total, existen pocos estudios epidemiológicos recientes en México que avalen estos hallazgos, la cohorte HCH/SOL realizada en 2012 estudia los factores de riesgo cardiovascular en una población Hispano-Latino con mayor riesgo en hombres que en mujeres, el factor más común en hombres fue la hipercolesterolemia lo cual no concuerda con nuestro estudio. (30)

En cuanto a la relación de riesgo cardiovascular y riesgo de fracturas, existe una asociación que se ha demostrado de forma clara en mujeres posmenopáusicas (22,24,26,27,31). Con lo que se ha llegado a la conclusión de que la evaluación clínica de mujeres con riesgo cardiovascular elevado debe incluir una densitometría por el riesgo alto de de fracturas, sin embargo esto en día a pesar de su asociación ha sido poco aplicado a la práctica.

En la evaluación de riesgo cardiovascular y riesgo de fracturas en hombres, algunos estudios se han enfocado en la asociación mediante el mecanismo de aterosclerosis, algunos con asociación negativa.(26,31,32) Barzilay et al. que evaluó la relación de daño microvascular (retinopatía, microalbuminuria y enfermedad de sustancia blanca) y densidad mineral ósea, presentaron asociación positiva para enfermedad de sustancia blanca y débil para microalbuminuria. (22)

Wiklund et al. evaluaron la correlación de DMO y el riesgo de infarto, se documento un aumento de 1.7 veces más riesgo de infarto por cada disminución de desviación estándar en la densitometría en hombres. Ajustando a confusores como tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes. (24) Paccou et. al en la cohorte UK Biobank se incluyeron 482,672 pacientes, se concluyó que el antecedente de fracturas por fragilidad es un factor independiente que predice eventos cardiovasculares en hombres. (33)

En búsqueda de otros factores fisiopatológicos además de la aterosclerosis se han realizado estudios de asociación con medición sérica y urinaria de marcadores de recambio óseo, los trabajos de Szulc et al. evaluaron estos marcadores primero en 2009 con el estudio MINOS en el que la correlación fue positiva con aumento de riesgo de infarto al miocardio y de evento vascular cerebral. (23) En 2017 con el estudio STRAMBO realizado en hombres en el cual se estratificaron los pacientes dependiendo los niveles de osteoprotegerina, la asociación de fracturas e infarto al miocardio fue mayor en los grupos con mayores niveles de osteoprotegerina. (28)

Vassalle et al. Al igual que los anteriores evaluó marcadores de recambio óseo (vitamina D, Osteoclastina, fosfatas alcalina ósea, pro-péptido de colágena tipo 1 N-Terminal y telopéptido C terminal) con una asociación positiva con riesgo cardiovascular FRAMINGHAM Y PROCAM. (25)

En nuestro estudio encontramos una asociación negativa entre el riesgo FRAX® elevado y riesgo ACCAHA elevado en hombres, sin embargo, al realizar el ajuste de FRAX® con TBS se obtiene una relación positiva tanto en fractura osteoporótica mayor como para fractura de cadera, lo que quiere decir que los hombres con riesgo cardiovascular elevado tienen 2.15 veces mayor riesgo de una fractura osteoporótica mayor y 2.6 veces mayor riesgo de fractura de cadera.

La correlación fue entre riesgo cardiovascular fue positiva en mujeres con FRAX FOM y FRAX® cadera, mientras que en hombres no se encontró esta asociación, sin embargo al realizar el ajuste con TBS aumento la correlación en hombres, siendo significativa en FRAX® cadera TBS y en mujeres disminuyó. Hasta donde sabemos este es el primer estudio realizado para evaluar la correlación entre riesgo cardiovascular y TBS, William et al, (34) realizaron una comparación entre la

medición de DMO y riesgo de fractura calculado por TBS en una población con diabetes mellitus. La medición de DMO fue paradójicamente mayor en mujeres con diabetes a pesar de tener mayor riesgo de fractura, mientras que con la medición de TBS se pudo identificar mejor este riesgo.

De forma similar ocurrió en cuanto a la correlación de riesgo cardiovascular y riesgo de fractura de cadera en hombres en nuestro estudio. La TBS da una medición indirecta de la microarquitectura ósea la cual puede sufrir alteraciones por factores como la aterosclerosis que afecta la irrigación ósea especialmente en cadera, (22,25) . Este estudio sugiere realizar estimación de riesgo con FRAX ® ajustado a TBS en todos los hombres con riesgo cardiovascular elevado para estimación de riesgo de fractura de cadera.

Algunas limitaciones de este estudio es que no todos los pacientes contaban con medición de TBS por lo que disminuyó el tamaño de la muestra. Los estudios realizados para la evaluación de TBS han sido realizados con DXA manufactura GE/Lunar Prodigy, no existen estudios suficientes que demuestre la efectividad de Hologic escáner.

CONCLUSIONES:

Existe mayor proporción de mujeres con riesgo de FOM y fractura de cadera, mientras que los hombres tienen mayor riesgo cardiovascular. Existe una correlación positiva entre riesgo cardiovascular alto y riesgo de fractura de cadera en hombres con medición a través de TBS.

REFERENCIAS:

1. Varsavsky M, Muñoz MR, Rubio VÁ, Becerra A, Martín AG D-GG. Consensus document on osteoporosis in males. *Endocrinol Diabetes y Nutr (English Ed)*. 2018;65:9–16.
2. Adler RA. Update on osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;
3. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis* 2017.
4. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T. Risk Factors for Low Bone Mass-Related Fractures in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1861–70.
5. Alejandro P CF. A Review of Osteoporosis in the Older Adult. *Clin Geriatr Med*. 2017;33:27–40.
6. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802–22.
7. Choksi P, Jepsen KJ CG. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4.
8. Manuscript A. Osteoporosis Diagnosis in Men: The T-score Controversy Revisited. 2015;12(4):403–9.
9. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2093–7.
10. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S SE. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int*. 2016;28:1225–32.
11. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2017;29:707–15.
12. Siris ES, Baim S NA. Primary Care Use of FRAX®: Absolute Fracture Risk Assessment in Postmenopausal Women and Older Men. *Postgrad Med*. 2010;122:82–90.
13. Kanis JA, Mccloskey EV, Harvey NC, Johansson H LW. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1747–53.
14. Martineau P, Silva BC LW. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:402–10.
15. Harvey N, Glüer C, Binkley N, Mccloskey E, Brandi M-L CC. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216–24.
16. Schacter GI, Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM HD. Clinical performance of an updated trabecular bone score (TBS) algorithm in men and women: the Manitoba BMD cohort. *Osteoporos Int*. 2017;28:3199–203.
17. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A LW. Bone microarchitecture assessed by

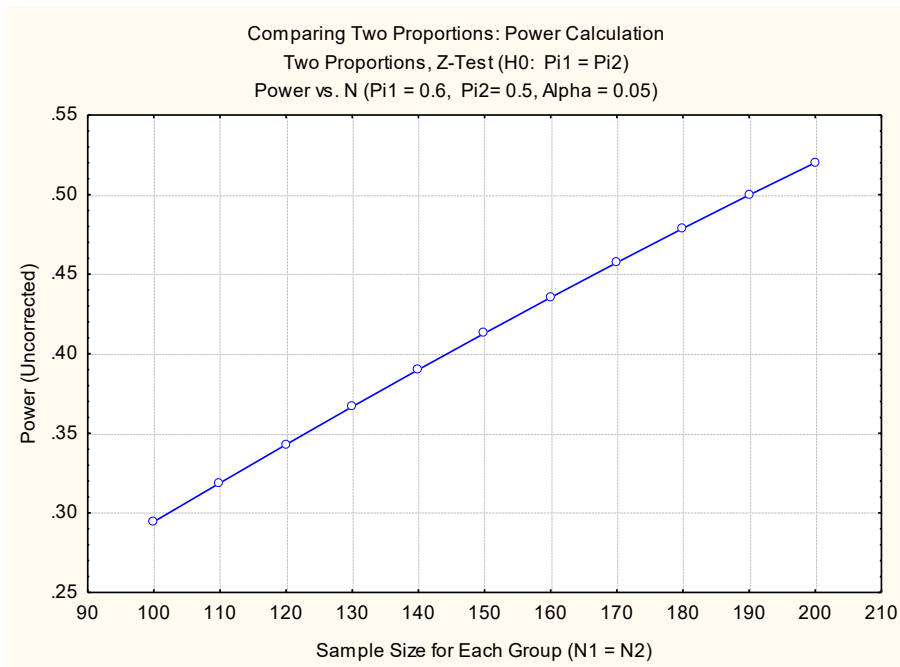
- TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2762–9.
18. McCloskey E V., Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940–8.
 19. Leslie W, Aubry-Rozier B, Lix L, Morin S, Majumdar S HD. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone.* 2014;64:10–4.
 20. Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: Highlights for the clinician of the 2013 american college of cardiology/American heart association guidelines. *Clin Cardiol.* 2014;37(4):239–51.
 21. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;
 22. Barzilay JI, Bůžková P, Fink HA, Cauley JA, Robbins JA, Garimella PS et al. Systemic markers of microvascular disease and bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int.* 2016;27:3217–25.
 23. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP DP. Increased Bone Resorption Is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in Men: The MINOS Study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:2023–31.
 24. Wiklund P, Nordström A, Jansson J-H, Weinehall L NP. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. *Osteoporos Int.* 2011;23:963–70.
 25. Vassalle C, Sabatino L, Cecco PD, Maltinti M, Ndreu R, Maffei S et al. Relationship between Bone Health Biomarkers and Cardiovascular Risk in a General Adult Population. *Diseases.* 2017;2:24.
 26. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA NT. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2013;25:97–103.
 27. Szulc P. Association between cardiovascular diseases and osteoporosis—reappraisal. *BoneKEy Reports* 2012; 2012;1.
 28. Szulc P, Chapurlat R HL. Prediction of Fractures and Major Cardiovascular Events in Men Using Serum Osteoprotegerin Levels: The Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32:2288–96.
 29. Zanchetta J, Campusano C MB. The Latin America regional audit. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2012. *Int Osteoporos Found.* 2012;
 30. Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH et al. Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Diseases Among Hispanic/Latino Individuals of Diverse Backgrounds in the United States. *JAMA.* 2012;308:1775.
 31. Von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2071–8.
 32. Beer S, Saely CH, Hoefle G, Rein P, Vonbank A, Breuss J et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary

- atherosclerosis in men. *Osteoporos Int.* 2009;21:1695–701.
33. Paccou J, D'Angelo S, Rhodes A, Curtis EM, Raisi-Estabragh Z, Edwards M et al. Prior fragility fracture and risk of incident ischaemic cardiovascular events: results from UK Biobank. *Osteoporos Int.* 2018;29:1321–8.
 34. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O HD. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98:602–9.

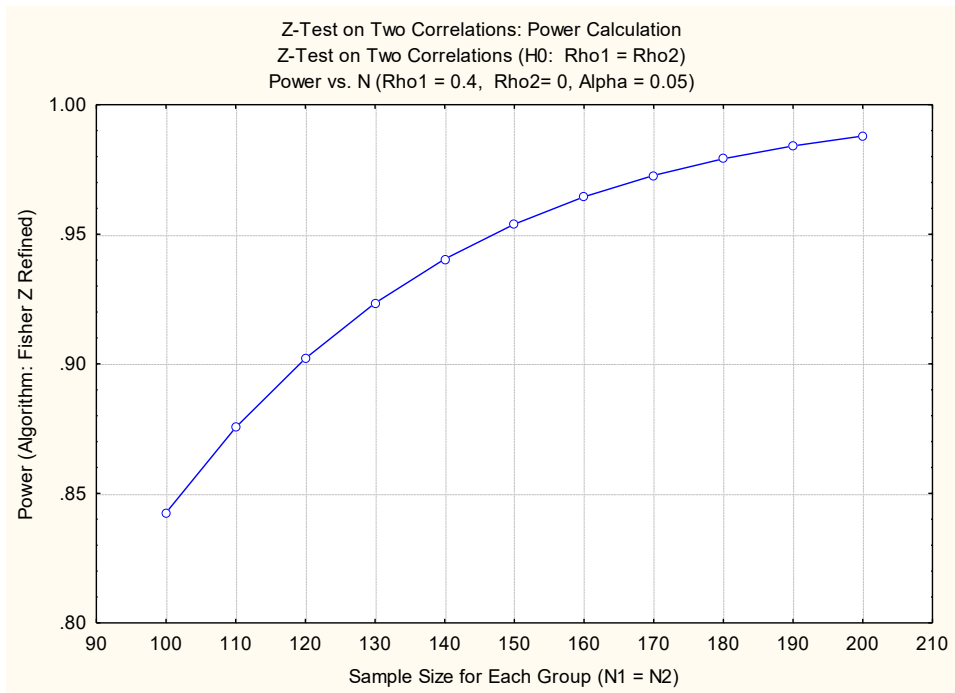
ANEXOS:

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no aleatorio por conveniencia de todos los casos consecutivos durante el periodo de recolección de datos, con controles pareados por edad y sexo con relación 1:2. El cálculo de tamaño de la muestra para diferencia de proporciones con estimación de 50% vs 60%, arroja con un mínimo de $n=100$ por cada grupo un poder de 0.3 con alfa de 0.05. Además el cálculo de tamaño de muestra para dos correlaciones con $n=100$ en cada grupo y un poder mínimo 84% y alfa de 0.05.



Two Proportions, Z-Test	
$H_0: P_1 = P_2$	
	Value
Population Proportion P_1	0.6000
Population Proportion P_2	0.5000
Sample Size N_1	100.0000
Sample Size N_2	100.0000
Type I Error Rate (Alpha)	0.0500
Power (Uncorrected)	0.2945



	H0: ρ_1
	Value
Population Correlation ρ_1	0.4000
Population Correlation ρ_2	0.0000
Sample Size N1	100.0000
Sample Size N2	100.0000
Type I Error Rate (Alpha)	0.0500
Power (Refined Fisher Z)	0.8425