



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

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

**Evaluación del riesgo cardiovascular por AHA/ACC 2013 y
Framingham y su asociación con el riesgo de fracturas por escala de
FRAX®
TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA

DRA. AILI LUPITA GARCIA TUOMOLA

TUTOR DE TESIS:
DR. JOAQUIN GERARDO JOYA GALEANA

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

MEXICO D.F., NOVIEMBRE 2016



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.

Dr. Joaquín Joya Galeana
Asesor de Tesis
Médico Especialista en Endocrinología, Centro Medico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular Medicina Interna, Centro Medico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División e Investigación Médica, Centro Medico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Agradecimientos,

A ti Miguel, la luz y la alegría de mi vida, mi compañero eterno e incondicional.

A mi padres, Carlos y Marja-Leena, por su amor incondicional y por enseñarme a encontrar la felicidad en todo lo que hago.

A todos los que me han acompañado estos años: profesores, médicos tratantes, internos, enfermeras y residentes. A Alain, ya que sin él esta tesis no hubiera sido posible. Pero sobre todo a Ana Lucia, Elihú, Jesús, Gil, Lalo y Yasshid, por su amistad y por hacer de estos cuatro años, años llenos de alegría, risas y crecimiento.

Índice

	Página
I.Resumen	5-7
II. Marco teórico-referencial	8-14
III.Planteamiento del problema.....	15
IV.Pregunta de investigación	16
V.Justificación	16
VI.Objetivos	16
VII.Hipótesis.....	16
VIII.Método	17-23
IX.Análisis estadístico	23
X.Consideraciones éticas	24
XI.Resultados	24-30
XII.Discusión	31-34
XIII.Conclusiones	34
XIV.Referencias	35-37
Anexos	38

I. Resumen

Introducción: La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte mundial. Estas dos enfermedades coexisten con gran frecuencia en mujeres postmenopáusicas.

Antes, estas dos enfermedades se consideraban entidades independientes, pero se ha demostrado en los últimos años que comparten mecanismos fisiopatológicos similares, por lo que su asociación se explica más allá de la causalidad por la edad. Además, las fracturas de cadera se asocian a un aumento de mortalidad en los siguientes cinco años comparados con controles, siendo la principal causa de mortalidad la neumonía y los eventos cardiovasculares. Existen escalas para determinar el riesgo de padecer estas enfermedades. El algoritmo FRAX es una herramienta desarrollada para predecir el riesgo de un individuo de padecer una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor. El algoritmo multivariado de Framingham y la ecuación AHA/ACC permiten predecir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en los siguientes 10 años. El determinar que existe una asociación entre estas escalas (FRAX, Framingham y AHA/ACC 2013), nos permitirá realizar diagnósticos más tempranos de estas dos patologías y lograr un mejor control de los factores de riesgo compartidos entre éstas.

Material y Métodos: Realizamos un estudio transversal retrospectivo durante el periodo comprendido entre Junio del 2015 a Junio de 2016 que incluye los datos obtenidos de la revisión de expedientes de pacientes del centro médico ABC evaluados en la consulta externa, medicina preventiva o en el área de hospitalización. Incluimos variables demográficas, clínicas, de laboratorio y densitometría que nos permitieron calcular las escalas de riesgo. Se realizó un análisis multivariado con modelos de regresión lineal para determinar la relación entre las escalas y se determinó la capacidad de las variables para discriminar sujetos de alto riesgo con el cálculo de la sensibilidad (SE), especificidad (SPE) y la construcción de curvas de Características Operativas del Receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC).

Resultados: Analizamos los datos de un total de 155 pacientes de sexo femenino con edad promedio de 56 ± 10.6 años. Los riesgos estimados por las ecuaciones fueron: Puntaje de Framingham: enfermedad coronaria = 5.3% (IC95% 4.6-6.08), infarto agudo al miocardio = 2.02% (IC95% 1.57 - 2.47). Por ecuación AHA/ACC 2013: primer evento asociado a enfermedad cardiovascular a 10 años = 5.59% (IC95% 4.36 - 6.82). Por riesgo FRAX para fractura mayor = 4.76% (IC95% 4.12 - 5.39) y riesgo FRAX para fractura cadera = 1.25% (IC95% 0.95-1.54). Los valores obtenidos mediante las ecuaciones de riesgo cardiovascular mostraron correlación con los riesgos calculados por puntaje de FRAX®. Todos estos puntajes tuvieron una correlación con coeficiente de Pearson entre 0.18 – 0.56 ($p < 0.01$) y Rho de Spearman 0.38 – 0.75 ($p < 0.01$). En la ecuación de AHA/ACC 2013 encontramos mejor capacidad predictiva para puntajes FRAX fractura mayor [$R^2 = 0.35$, ($p < 0.001$)] y para fractura de cadera [$R^2 = 0.317$, ($p < 0.001$)]. Los modelos de regresión logística utilizados para identificar los factores de riesgo más importantes para riesgo elevado de fractura de cadera (definida como FRAX cadera $\geq 3\%$) obtenidos fueron: AHA/ACC 2013 $> 7.5\%$ OR = 6.62 (IC95% 2.049 – 21.425); edad mayor de 60.5 años OR= 8.7 (IC95% 2.182 – 34.692), e hipertensión arterial sistémica OR = 12.55 (IC95% 4.682 – 33.66). El puntaje con mejor capacidad para identificar sujetos con alto riesgo de fractura fue el AHA/ACC 2013 [AUC = 0.91 (0.86 - 0.96) $p < 0.001$].

Discusión y Conclusiones. Nuestro estudio explora la asociación entre el riesgo de fracturas y el de eventos cardiovasculares a 10 años utilizando las ecuaciones FRAX y AHA/ACC y Framingham respectivamente. El riesgo obtenido por el puntaje de FRAX tanto para fractura de cadera como de fractura mayor correlaciona consistentemente con todos los modelos predictivos de riesgo cardiovascular que utilizamos. Al analizar de manera independiente los componentes que integran los puntajes de riesgo cardiovascular (que no forman parte del puntaje de FRAX) encontramos que poseen la capacidad de predecir con cierta precisión el comportamiento del puntaje FRAX, aun cuando excluimos de la ecuación a la edad. Nuestro estudio demuestra que existe un asociación importante entre el riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular en mujeres

peri y postmenopausica. Esto sugiere la necesidad de valorar la salud ósea de las mujeres con riesgo cardiovascular elevado de manera más exhaustiva, para lograr una intervención temprana en el manejo de la osteoporosis.

II.Marco teórico-referencial

Osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, cuya definición por consenso es “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas”.(1)

Como definición operativa la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la definición de osteoporosis basada en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en cadera o columna. Se establecieron como normales valores de DMO superiores a -1 desviaciones estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score > de -1); osteopenia, valores de DMO entre -1 y -2.5 DE (T-score entre -1 y -2.5); osteoporosis, valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas.(1)

En México estudios epidemiológicos revelaron que el 9% de los hombres y el 17% de las mujeres padecen osteoporosis y que el 30% y el 43 % de hombres y mujeres respectivamente padecen osteopenia. En México, el riesgo de sufrir una fractura de cadera a los 50 años es de 8.5% en las mujeres y de 3.8% en los hombres. Ésto cobra importancia, porque aproximadamente el 20% de los pacientes con una fractura de cadera tienen una sobrevida menor a un año y más del 50% no recuperan su estado funcional previo.(2)

El tamizaje con densitometría para osteoporosis se realiza en todas las mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años. Pero, para el tamizaje en mujeres menores de 65 años existen diferentes recomendaciones de las diferentes organizaciones. “The United States Preventive Services Task Force” (USPSTF) recomienda realizar tamizaje en mujeres entre 50 y 64 años de edad si tienen un puntaje de FRAX para fractura mayor de >9.3%. La “National Osteoporosis Foundation” (NOF) y la “Endocrine Society”

recomiendan el tamizaje si la paciente cuenta con uno o más factores de riesgo para osteoporosis (edad avanzada, antecedente de fractura relacionada a trauma no grave, uso prolongado de corticoesteroides, bajo peso (<58kg), historia familiar de fractura de cadera, uso de tabaco y consumo de alcohol).(3)

El objetivo primario del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de fracturas. Existen indicaciones precisas para iniciar tratamiento basado en resultados de densitometría, factores de riesgo y resultados del puntaje FRAX. La primera línea de tratamiento para la osteoporosis son los bifosfonatos (inhibidores de resorción ósea) asociados a ejercicio de resistencia y suplementos con calcio y vitamina D. Existen otros tratamientos como el denosumab (anticuerpo monoclonal que actúa como inhibidor del ligando RANK), el teriparatide (análogo de hormona paratiroidea) y el raloxifeno (modulador selectivo de receptores de estrógeno) que pueden ser usados como tratamientos alternativos.(4)

Indicaciones para tratamiento de Osteoporosis

Mujeres con fracturas previas vertebrales o de cadera
T score - 2.5 o menos en cadera, vértebras lumbares o cuello femoral
T score entre -1 y -2.5 y una probabilidad de fractura de cadera >3% o una fractura osteoporótica mayor >20% a 10 años calculada por FRAX

Tabla basada en *Black D. Postmenopausal Osteoporosis (vol 374, pg 254, 2016). N Engl J Med 2016;374(18):1797-1797.*

Escala de FRAX

El Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), es una herramienta desarrollada para predecir el riesgo de un individuo de padecer una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor (fractura vertebral, antebrazo o húmero proximal) a 10 años. Esta herramienta se desarrolló con datos obtenidos de once cohortes internacionales y utiliza variables como género, edad, índice de masa corporal y diferentes factores de riesgo para osteoporosis. Además, se puede añadir al cálculo la densidad mineral ósea femoral si contamos con ella.(3,5)

Una ventaja de esta herramienta es que puede ser calibrada según el riesgo de fractura para el país de origen del paciente de acuerdo a la epidemiología local.(5)(ver anexo 1)

Enfermedad Cardiovascular

La enfermedad isquémica del corazón es la primera causa de muerte en México y en el mundo. El evento vascular cerebral (otra enfermedad de origen cardiovascular) es la sexta causa de muerte en México y la segunda en el mundo.(6,7) Debido a la alta prevalencia y mortalidad de estas enfermedades es importante conocer los factores de riesgo modificables que tengan mayor impacto en la prevención de éstas.

Puntaje de riesgo de Framingham

En 1948 se inició el estudio “Framingham Heart Study” bajo la dirección del “National Heart, Lung, and Blood Institute” (NHLBI). Este estudio reclutó una cohorte de 5,209 hombres y mujeres entre 30 y 62 años para realizar un seguimiento con el fin de detectar patrones comunes asociados al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.(8,9) Esta cohorte engloba a las siguientes patologías en la definición de evento cardiovascular: enfermedad coronaria (muerte coronaria, infarto agudo al miocardio, angina), eventos cerebrovasculares (evento cerebral isquémico y hemorrágico y ataque isquémico transitorio), enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente) e insuficiencia cardíaca. (8,9)

En 1998 se diseñó un algoritmo multivariado para riesgo de predicción basada en la información obtenida de esta cohorte. Este análisis multivariado, que se modificó por última vez en 2008, fue propuesto como una herramienta para calcular el riesgo absoluto de riesgo cardiovascular y un método auxiliar para decidir el tratamiento de factores de riesgo de eventos cardiovasculares de origen aterosclerótico (siglas en inglés ASCVD). Este algoritmo, conocido como el “Puntaje de riesgo de Framingham”, utiliza las variables de edad, género, colesterol total y HDL, tabaquismo, presión sistólica y tratamiento antihipertensivo y clasifica a los pacientes como pacientes de bajo riesgo (<10%), riesgo intermedio (10-20%) y alto riesgo (>20%). Los pacientes con riesgo alto requieren un

manejo agresivo de los factores modificables (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y diabetes). (9) (ver anexos 2 y 3).

Ecuación de Riesgo ACC/AHA

En 2013 el grupo ACC/AHA creó una nueva ecuación de riesgo cardiovascular basada en una cohorte interna validada “Pooled Cohort Equations” (obtenida de múltiples cohortes poblacionales) en Estados Unidos con muestras representativas de caucásicos y afroamericanos y con un enfoque a predecir el primer evento asociado a ASCVD, definiéndolo como muerte coronaria, infarto agudo al miocardio y evento vascular cerebral fatal o no fatal. Esta ecuación utiliza las variables de edad, género, colesterol total y HDL, presión sistólica, diabetes y tabaquismo y permite evaluar el riesgo de sufrir un evento importante asociado con ASCVD a 10 años y a lo largo de la vida en pacientes entre los 40 a 79 años y los 20 a 59 años respectivamente.(10,11)(Ver anexo 4) Con estos valores se obtiene un porcentaje de riesgo que permite clasificar a los pacientes como de alto riesgo (>7.5%) o de bajo riesgo (<7.5%) y con esto sugerir cambios en el estilo de vida e inicio de estatinas de moderada a alta intensidad.(10)

Masa ósea y mortalidad cardiovascular

Mecanismos propuestos para la relación entre osteoporosis y eventos cardiovasculares

1. Factores de Riesgo Compartidos

Una de las hipótesis es que estas dos enfermedades suelen coexistir debido a que comparten factores etiológicos similares, como el tabaquismo, la inactividad física, ingesta de alcohol y menopausia entre otros, lo que promovería de manera simultánea la existencia de aterosclerosis y la desmineralización ósea.(12)

Pero en varios estudios se ha identificado a la osteoporosis como un factor de riesgo independiente para el riesgo cardiovascular mediante modelos de regresión logística.(13,14). Estudios previos como “The Study of Osteoporotic Risk

Factures”(15), la cohorte MORE (16) y Schulz et al (13) demostraron que existe una asociación entre estas dos entidades, que es independiente de la edad y de factores de riesgo compartidos.

2. Mecanismos fisiopatológicos comunes

a) Marcadores de inflamación y Citoquinas

La inflamación crónica es fundamental para el desarrollo de estas dos enfermedades. Las citocinas proinflamatorias (IL-1,IL-6,TNF α) son parte fundamental de la aterogénesis y se encuentran elevadas en pacientes con eventos cardiovasculares (15). La IL-6 , TNF α y el RANKL son citocinas proinflamatorias que se asocian a aumento de la resorción ósea, mediante la estimulación de osteoclastos (13,14) y que se encuentran presentes en la placa aterosclerótica.(17)

El factor nuclear KB (NFKB) juega también un papel importante en esta regulación. El receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), es una proteína de membrana de tipo I expresada en la superficie de los osteoclastos, por lo que la sobreexpresión del NFKB estimula la osteoclastogénesis. (18)

Se ha demostrado en vasos coronarios la presencia de NF- κ B activa en áreas de ateromas y fibrosis, mientras que los vasos sanos no expresan este factor nuclear. El factor NF- κ B es uno de los factores de transcripción nuclear controlados por el estado redox (reducción-oxidación). La diabetes, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia tienen en común la generación de estrés oxidativo intracelular, por lo que la generación de especies de oxígeno reactivo provoca la activación de NF- κ B. (17)

b) Metabolismo de Lípidos

La hiperlipidemia ha sido propuesta como otra teoría de esta interrelación. La acumulación de lípidos oxidados en el espacio subendotelial arterial promueve la calcificación arterial, mientras que el acúmulo de éstos en el espacio subendotelial de las osteonas inhibe la diferenciación de osteoblastos y disminuye la fuerza mecánica del hueso. (20) Además, los lípidos oxidados sirven como sustrato para

el Receptor Gamma Activado por el Factor Proliferador de Peroxisomas (PPAR) que redirige la diferenciación de los progenitores mesenquimatosos de precursores de osteoblastos a adipocitos. (18)

c) Deficiencia de Estrógenos

La deficiencia de estrógenos es uno de los factores asociados a la pérdida de masa ósea, mas no el único.

Aún existe controversia acerca del beneficio que tiene la administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas en la prevención de riesgo cardiovascular (19,20). Algunos estudios recientes han demostrado que el inicio temprano de remplazo hormonal en el climaterio disminuye la mortalidad asociada a eventos cardiovasculares, probablemente asociado a aumento de proliferación endotelial, regulación de liberación de óxido nítrico y mejoría del perfil de lípidos asociado a los estrógenos (15,21), pero debido a las contradicciones encontradas entre los estudios, no existe una recomendación para administración de reemplazo hormonal en el climaterio para prevención de eventos cardiovasculares.

Los estrógenos protegen la masa cortical ósea a través de la vía del receptor de estrógenos α ($E\alpha$) en los osteoblastos, estimulando la formación ósea. Pero también se ha visto que la pérdida de masa ósea empieza mucho antes que la disminución de hormonas endógenas asociadas al climaterio. (22)

Con todo esto, no existe ninguna evidencia clara acerca de la relación entre los estrógenos y los mecanismos fisiopatológicos comunes entre la osteoporosis y el riesgo cardiovascular.

3. Metabolismo Mineral Óseo y Calcificación arterial

La mineralización ósea y la aterosclerosis comparten muchas características en su fisiopatología. Los compuestos minerales que se observan en las placas ateroscleróticas tienen composiciones químicas similares a la hidroxiapatita que se encuentra en la matriz ósea, lo que representa una relación entre la biología ósea y las placas de aterosclerosis. (18)

La osteopontina (OPN), una proteína no colagenosa de la matriz ósea, se encuentra también presente en la pared arterial y en ambos lugares presenta una unión a cristales de calcio. En el hueso la fosforilación de la OPN promueve la diferenciación de osteoblastos. En los vasos sanguíneos no se ha encontrado una función específica, pero se ha visto que su expresión se encuentra aumentada en placas de aterosclerosis y es inducible después de una lesión al vaso (18)

Una teoría de ésta asociación es el rol hormonal de la osteocalcina (marcador de formación ósea). Estudios experimentales demuestran que la osteocalcina, promueve la secreción y la sensibilidad a la insulina. Se han encontrado asociaciones entre una baja concentración de osteocalcina y el síndrome metabólico, calcificación arterial y grosor de la capa íntima arterial. (23)

La osteoprotegerina (OPG) es parte del sistema en el cual el osteoblasto modula la osteoclastogénesis inhibiendo la unión de RANKL al receptor de RANK. Estudios en ratones knock out para OPG han encontrado una alta incidencia de calcificación arterial, aunque no se conoce su mecanismo. (18)

4. Asociación Causal

Otra teoría, aunque es la menos aceptada, es que una de las patologías condiciona a la otra. Una de ellas es que la disminución de flujo provocada por la aterosclerosis afecta la circulación intraósea, lo que altera el metabolismo óseo y genera osteoporosis. Se ha encontrado que en pacientes con presencia de enfermedad arterial periférica existe un aumento en fracturas de cadera en el lado afectado. (24)

III. Planteamiento del problema

En las mujeres postmenopáusicas la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares son causas importantes de morbilidad y mortalidad temprana (7,14). Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en mujeres y hombres en México y a nivel mundial. (6) En el mundo más de 200 millones de personas padece de osteoporosis, que se asocia a fracturas que condicionan dolor y pérdida de la función, además de provocar un aumento en la mortalidad y afectar la calidad de vida. (2) Las fracturas de cadera se asocian a un aumento de mortalidad en los siguientes cinco años comparados con controles. La principales causas de mortalidad descritas a cinco años fueron neumonía y eventos cardiovasculares. Aquellos pacientes con fractura de cadera tienen un riesgo dos a tres veces mayor que la población general de fallecer como consecuencia de un evento cardiovascular. (25)

Anteriormente estas dos entidades eran consideradas enfermedades independientes que coexistían por la prevalencia asociada a la edad. (26) En los últimos años estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que existe una asociación independiente de la edad y de otros factores de riesgo compartidos entre las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis.

En el 2000 el estudio epidemiológico “The Study of Osteoporotic Risk Fractures” demostró que cada desviación estándar en pérdida de masa ósea de cadera aumentó el riesgo de mortalidad asociado a causa cardiovascular en 1.3 veces en mujeres mayores de 65 años (15). El estudio de la cohorte MORE demostró una asociación lineal entre la gravedad de la osteoporosis y el riesgo de eventos cardiovasculares, de manera independiente de factores de riesgo compartidos.(16) En 2004 Schulz et al. demostraron que las calcificaciones aórticas eran predictores importantes de baja densidad ósea y fracturas por fragilidad. (13) Como éstos, varios estudios han demostrado que existe una asociación independiente de la edad e independiente de otros factores de riesgo compartidos entre las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis.

IV. Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre el riesgo cardiovascular y el riesgo de fracturas valoradas respectivamente por las ecuaciones de Framingham y AHA/ACC 2013 y las escalas de FRAX®?

V. Justificación

La información en sujetos mexicanos sobre la asociación entre el riesgo cardiovascular y el riesgo de fracturas es insuficiente. En México no se ha realizado un estudio con estas características por lo que proponemos un trabajo que aborde ambos conceptos.

Aumentar la información disponible sobre esta asociación y la existencia de biomarcadores compartidos podría mejorar la identificación de pacientes de alto riesgo para ambas enfermedades.

VI. Objetivos

Principal

- Estimar el riesgo cardiovascular a 10 años mediante las ecuaciones de Framingham y AHA/ACC 2013 y el riesgo de fracturas mediante la escala FRAX® en adultos mexicanos.

Secundarios

- Evaluar la correlación entre las escalas de riesgo cardiovascular y el score de FRAX®.
- Identificar variables predictivas para mayores puntajes de FRAX®.

VII. Hipótesis

Existe correlación entre el riesgo cardiovascular y el riesgo de fracturas.

Hipótesis Nula

No existe correlación entre el riesgo cardiovascular y el riesgo de fracturas.

VIII. Método

Diseño del estudio

Estudio transversal retrospectivo.

Universo de estudio

Pacientes del centro médico ABC evaluados en la consulta externa o el área de hospitalización entre junio de 2015 a julio de 2016.

Variables

Definición de las variables	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Edad del paciente al momento de ser hospitalizado.	Cuantitativa discreta medida en años
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Variable dicotómica nominal medida como 0 = femenino o 1=masculino
Talla	La longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros.	Cuantitativa continua medida en centímetros
Peso	Masa del cuerpo expresado en kilos obtenido por medio de báscula.	Cuantitativa continua medida en kilogramos

Índice de masa corporal	<p>Medida compuesta entre el peso y la talla de un individuo.</p> <p>Calculada = kg/m^2</p> <p>De acuerdo con la OMS, los puntos de corte se establecen de la forma siguiente:</p> <p>Normal: 18.5 – 24.99, sobrepeso ≥ 25, obesidad >30.</p>	Variable numérica continua medida en kg/m^2
Comorbilidades	Antecedentes médicos relevantes previos al ingreso.	Cualitativa nominal
Osteoporosis	<p>Basada en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en cadera o columna.</p> <p>Valores de DMO superiores a -1 desviaciones estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score $>$ de -1); osteopenia, valores de DMO entre -1 y -2.5 DE (T-score entre -1 y -2.5); osteoporosis, valores de DMO inferiores a -2.5 DE (T-score inferior a -2.5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas.</p>	Cuantitativa continua

Osteoporosis Secundaria	Enfermedades altamente relacionadas con osteoporosis: diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertirodismo no tratado de larga evolución, hipogonadismo, menopausia temprana (antes de <45 años), desnutrición crónica, enfermedades malabsortivas y cirrosis.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo presente o consumo actual de tabaco y adicionalmente cálculo de índice tabáquico (número de cigarrillos al día) x (años por los que se fumó) /20.	Cualitativa dicotómica (sí o no) y cuantitativa continua
Alcoholismo	Definido como consumo de 3 o más unidades (8-10gramos) de alcohol al día.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Antecedentes heredofamiliares de fracturas	Padre o madre con antecedente de fractura de cadera.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Antecedentes heredofamiliares de infarto agudo al miocardio	Definido como la presencia de familiares de primer o segundo grado con antecedente de muerte coronaria o infarto agudo al miocardio no fatal.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Antecedentes heredofamiliares de evento vascular cerebral	Definido como la presencia de familiares de primer o segundo grado con antecedente de ictus fatal o no fatal.	Cualitativa dicotómica (sí o no)

Uso de esteroides	Definido como consumo actual de esteroides o si el paciente ha consumido glucocorticoides orales por 3 meses o más con dosis de prednisona de 5mg o mas (o su dosis equivalente en otro esteroide).	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Uso de antihipertensivos	Definida como consumo habitual de medicamentos antihipertensivos (diuréticos, beta bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina antagonistas de receptores de angiotensina II, calcio antagonistas, bloqueadores alfa).	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Fracturas Previas	Fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o fractura secundaria a trauma leve. Fractura vertebral asintomática detectada en radiografía.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Medicamentos actuales	Consumo de medicamentos habituales.	Cualitativa nominal
Artritis Reumatoide	Diagnóstico previo de artritis reumatoide con o sin tratamiento.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Cardiopatía isquémica	Definida como antecedente de infarto agudo al miocardio, angina estable o inestable.	Cualitativa nominal

Dislipidemia	Alteración concentración lípidos en sangre. Colesterol total mayor de 200 mg/dl y/o triglicéridos mayor de 200 mg/dl y/o LDL igual o mayor a 130 mg/dl o HDL menor de 40 mg/dl.	Cuantitativa continua
Hipertensión arterial sistémica	Tensión arterial $\geq 140/90$. Diagnóstico previo con o sin tratamiento.	Cualitativa dicotómica (sí o no)
Diabetes Mellitus tipo 2	Glucemia plasmática en ayuno, igual o mayor de 126 mg/dl o glucemia plasmática casual mayor de 200 mg/dl o glucemia igual o mayor a 200 mg/dl a las 2 horas después de la carga oral de 75 gr. de glucosa. Hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$. Diagnóstico previo con o sin tratamiento.	Cualitativa dicotómica (sí o no)

Cálculo de la muestra

Utilizaremos muestreo simple no aleatorizado por conveniencia de todos los casos subsecuentes de nuestro universo de estudio.

Criterios de inclusión

- Sujetos adultos de género femenino entre los 40 y 90 años.
- Evaluados en consulta de forma ambulatoria o en medicina preventiva.
- Sujetos con presencia de densitometría y perfil de lípidos.
- Hospitalización para procedimientos de dolor lumbar o fracturas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes cuyos datos de densitometría y laboratorio se hayan realizado en un lapso de tiempo mayor al de 12 meses de diferencia.
- Sujetos hospitalizados en áreas de medicina crítica o con complicaciones graves asociadas a comorbilidades cardiovasculares.

Método

Realizamos un estudio transversal retrospectivo durante el periodo comprendido entre Junio del 2105 a Julio de 2016 que incluye los datos obtenidos de la revisión de expedientes de pacientes del centro médico ABC evaluados en la consulta, medicina preventiva o en el área de hospitalización (clave de aprobación del protocolo en el Centro Médico ABC: TABC-17-03). Incluimos variables demográficas, clínicas, de laboratorio y densitometría. Los datos serán capturados y registrados en una base de datos diseñada específicamente para este estudio.

Las características de los participantes del estudio que fueran recolectadas en la historia clínica y el expediente, incluían edad, talla peso, IMC, presión arterial sistólica y diastólica, edad de menopausia, consumo de alcohol, tabaquismo, antecedente de fractura asociada a trauma leve o colapso vertebral, antecedente de padres con fracturas de cadera, uso de glucocorticoides y otros medicamentos actuales, diagnóstico de artritis

reumatoide y osteoporosis secundaria. El colesterol total, las proteínas de alta densidad, APOB y los triglicéridos fueron almacenados entre 2 a 8 grados Celcius, determinados por medición enzimática en el equipo Architect (Abbot/7D74-21) estableciéndose como valores normales 200 o menos. Apo B fue medido por análisis de inmunoturbidimetría en el equipo Architect estableciéndose como valores normales entre 49 a 173 mg/dl en hombre y 53 a 182 mg/dl en mujeres.

Las densitometrías de columna y cadera fueron realizadas siempre en el mismo densitómetro óseo (HOLOGIC Discovery Wi). Las densidades minerales óseas de columna y cadera fueron obtenidas según protocolos estándar; obteniéndose respectivamente el Tscore y la DMO de columna con el resultado total de L1 a L4 (excepto pacientes donde se encontró material quirúrgico en la columna, en donde se obtuvo la suma de las densidades de la vértebras sanas) y en la cadera obteniéndose el Tscore y la DMO de la cadera derecha (excepto pacientes donde se encontró prótesis o material quirúrgico en la cadera derecha y se utilizó la densidad de la cadera izquierda).

IX. 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 intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes o ANOVA de un factor o prueba de Prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis de correlación será efectuado con los coeficientes de Pearson o Spearman de acuerdo al tipo de variables y el comportamiento de su distribución. El análisis multivariado incluye la construcción de modelos de regresión lineal y logística binaria. La capacidad de las variables para discriminar sujetos de alto riesgo será estudiado con el cálculo de la sensibilidad (SE), especificidad (SPE) y la construcción de curvas de Características Operativas del Receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC) ROC, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN), con intervalos de confianza (IC) del

95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1 y Epidat 3.1.

X.Consideraciones éticas

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que los datos son obtenidos de expedientes clínicos de forma retrospectiva y no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto, no presenta riesgo. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

XI. Resultados

Características generales y socio demográficas.

Analizamos los datos de un total de 155 pacientes de sexo femenino con edad promedio de 56 ± 10.6 años. El 78.7% de raza caucásica y 17.4% hispana. IMC de 23.9 ± 4.0 Kg/m². La presión arterial sistólica y diastólica con 117 ± 16.8 y 72 ± 9.8 mm Hg. Los resultados de las densitometrías con densidad mineral ósea en cuello femoral de 0.71 ± 0.22 gr/cm² y en columna 0.89 ± 0.33 gr/cm². Niveles de OH vitamina D en suero (35/155 pacientes) promedio de 33.0 ± 14.3 ng/ml y glucosa promedio 94.9 ± 19.3 mg/dl, calcio sérico 8.82 ± 1.5 mg/dL, colesterol total 215 ± 42 mg/dL, triglicéridos 107 ± 55 mg/dL, APO B de 92 ± 25.14 mg/dL, LDL 144 ± 34.7 mg/dL, HDL colesterol 58.65 ± 14.5 mg/dL.

Los diagnósticos identificados de osteoporosis y osteopenia en el 8.4% y 51.6% y deficiencia de vitamina D en 48.6%. Las comorbilidades identificadas fueron dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica en el 68%, 19.4%, 3.9% y 3.2% respectivamente.

Los riesgos estimados por las ecuaciones fueron (*tabla 1*):

- Puntaje de Framingham: enfermedad coronaria = 5.3% (IC95% 4.6-6.08), infarto agudo al miocardio = 2.02% (IC95% 1.57 - 2.47).
- Ecuación AHA/ACC 2013: primer evento asociado a enfermedad cardiovascular a 10 años = 5.59% (IC95% 4.36 - 6.82).
- Riesgo FRAX para fractura mayor = 4.76% (IC95% 4.12 - 5.39) y riesgo FRAX para fractura cadera = 1.25% (IC95% 0.95-1.54).

Los pacientes identificados con alto riesgo de fractura de cadera fueron del 15.5%. Ningún paciente fue clasificado de alto riesgo para fractura mayor (>20%) y las escalas de riesgo cardiovascular AHA/ACC 2013 clasificó al 20.1% de los pacientes evaluados como de alto riesgo. Ningún paciente fue clasificado de alto riesgo para la ecuación de Framingham (*tabla 2*).

Valor predictivo de las ecuaciones de riesgo cardiovascular para riesgo de fracturas.

Los valores obtenidos mediante las ecuaciones de riesgo cardiovascular mostraron correlación con los riesgos calculados por puntaje FRAX®. Todos los puntajes con correlación con coeficiente de Pearson entre 0.18 – 0.56 ($p < 0.01$) y Rho de Spearman 0.38 – 75 ($p < 0.01$) (*tabla 3*).

En la ecuación de AHA/ACC 2013 encontramos mejor capacidad predictiva para puntajes FRAX fractura mayor [$R^2 = 0.35$, ($p < 0.001$)] y para fractura de cadera [$R^2 = 0.317$, ($p < 0.001$)] (*tabla 4*). Las variables que integran los puntajes de riesgo cardiovascular fueron seleccionadas para la regresión lineal múltiple con método “pasos sucesivos”. Identificando a las siguientes variables con mayor capacidad predictiva para fractura mayor: edad ($p < 0.001$), antecedente hipertensión arterial sistémica ($p = 0.002$), colesterol HDL ($p = 0.02$). Para fractura de cadera fueron: edad ($p < 0.001$), hipertensión arterial sistémica ($p = 0.001$), IMC ($p = 0.032$) (*tabla 5*).

Un modelo de regresión lineal múltiple alternativo que excluya la edad disminuye su poder predictivo ($R^2 = 0.4$ vs 0.24) pero el colesterol HDL y la hipertensión arterial persisten como variables independientes, aunque la edad aumenta el poder predictivo del modelo (*tabla 5, modelo 3*).

Las variables con mejor capacidad predictiva fueron analizadas mediante análisis de curvas ROC para identificar los mejores puntos de corte. Los modelos de regresión logística utilizados para identificar los factores de riesgo más importantes para riesgo elevado de fractura de cadera (definida como FRAX cadera $\geq 3\%$) obtenidos fueron: AHA/ACC 2013 $> 7.5\%$ OR = 6.62 (IC95% 2.049 – 21.425); edad mayor de 60.5 años OR= 8.7 (IC95% 2.182 – 34.692) e hipertensión arterial sistémica OR = 12.55 (IC95% 4.682 – 33.66). Sus características para discriminar pacientes con alto riesgo de FRAX cadera $> 3\%$ se detallan en la tabla 6. El puntaje con mejor capacidad para identificar sujetos con alto riesgo de fractura fue el AHA/ACC 2013 [AUC = 0.91 (0.86 - 0.96) $p < 0.001$].

Tabla 1. Puntajes de riesgo global cardiovascular y riesgo de fracturas.		
Escalas	Probabilidad (%)	IC 95%
Framingham		
Enfermedad coronaria	5.3	4.63 - 6.08
Riesgo infarto al miocardio	2.02	1.57 - 2.47
Riesgo ictus	1.60	1.30 - 1.89
Falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	8.88	7.68 - 10.08
Muerte por enfermedad coronaria	0.73	0.51 - 0.95
Muerte por falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	1.63	1.20 - 2.07
AHA/ACC 2013 riesgo a 10 años	5.59	4.36 - 6.82
AHA/ACC 2013 *	34.51	32.17 - 36.85
FRAX		
Fractura mayor	4.76	4.12 - 5.39
Fractura cadera	1.25	0.95 - 1.54

* Riesgo para toda la vida

		Edad	FRAX MAYOR	FRAX CADERA	Vitamina D	Colesterol total	Triglicé ridos	APO B	LDL	HDL	Glucosa
Framingham – IAM	r	0.272**	0.150	0.169*	0.029	0.265**	0.344**	0.301**	0.074	-0.348**	0.168*
	p	0.001	0.063	0.035	0.864	0.001	<0.001	<0.001	0.710	<0.001	0.049
AHA/ACC 2013	r	0.563**	0.592**	0.563**	0.136	0.098	0.151	0.108	-0.105	-0.010	0.024
	p	<0.001	<0.001	<0.001	0.429	0.235	0.064	0.229	0.608	0.899	0.784
FRAX MAYOR	r	0.667**			-0.047	0.047	0.092	0.032	-0.038	0.232**	0.070
	p	<0.001			0.779	0.563	0.255	0.722	0.849	0.004	0.419
FRAX CADERA	r	0.58**			-0.030	0.040	0.113	0.081	-0.07	0.201*	0.043
	p	<0.001			0.858	0.623	0.163	0.358	0.697	0.012	0.621

	Pearson		Rho de spearman	
	FRAX Mayor	FRAX Cadera	FRAX Mayor	FRAX Cadera
Framingham				
Enfermedad coronaria	0.188*	0.190*	0.385**	0.341**
Riesgo infarto al miocardio	0.150	0.169*	0.318**	0.296**
Riesgo ictus	0.448**	0.424**	0.655**	0.615**
Falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	0.373**	0.359**	0.519**	0.480**
Muerte por enfermedad coronaria	0.296**	0.291**	0.565**	0.507**
Muerte por falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	0.486**	0.472**	0.631**	0.572**
AHA/ACC 2013 riesgo a 10 años	0.592**	0.563**	0.753**	0.712**

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

Gráficas 1 – 4. Gráficas de dispersión de puntos para FRAX mayor, FRAX cadera y riesgos Framingham para riesgo cardiovascular y AHA/ACC2013.

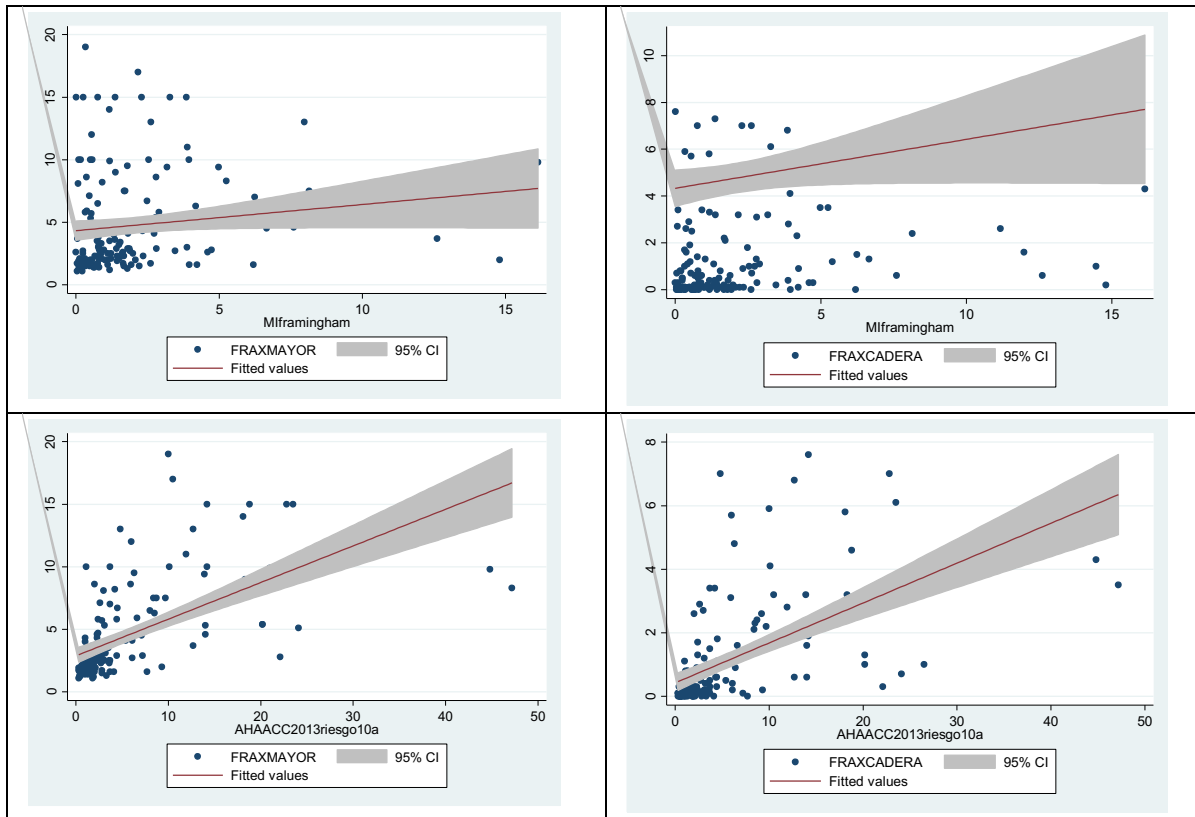


Tabla 4. Modelos de regresión lineal para riesgo de fracturas con puntajes globales

Variable dependiente	R ²	Variables independientes	Coefficiente β	p
FRAX mayor	0.022	FRS- IAM	0.209	0.063
	0.35*	AHA/ACC 2013	.293	<0.001
FRAX cadera	0.029*	FRS- IAM	0.110	0.035
	0.317*	AHA/ACC 2013	0.125	<0.001

*Estadístico F con $p < 0.05$

Tabla 5. Modelos de regresión lineal para riesgo de fracturas contruidos con variables obtenidas de los puntajes de riesgo cardiovascular.				
Dependientes	R ²	Independientes	Coefficiente β	P
FRAX mayor	0.445*	Edad	0.204	<0.001
		Hipertensión	2.392	0.002
		Colesterol HDL	0.039	0.026
FRAX cadera	0.376*	Edad	0.091	<0.001
		Hipertensión	1.298	0.001
		IMC	-0.076	0.032
FRAX mayor	0.244	HAS	4.44	<0.001
		Colesterol HDL	0.52	0.005
FRAX cadera	0.191	HAS	2.013	<0.001
		IMC	-0.68	0.051

*Estadístico F con $p < 0.05$

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de características para discriminar puntajes altos (>3%) de FRAX cadera.							
Variable	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
Edad mayor de 60.5 años	0.87	0.74	0.38	0.97	3.4	0.17	0.81 (0.73-0.89)
AHA/ACC >7.5%	0.71	0.86	0.45	0.94	5.1	0.33	0.79 (0.68 – 0.89)
Hipertensión arterial sistémica	0.62	0.88	0.50	0.92	5.3	0.42	0.75 (0.65 – 0.86)

PPV: valor predictivo positivo, NPV: valor predictivo negativo, LR+: razón de verosimilitud positiva, LR-: razón de verosimilitud negativa, AUC: área bajo la curva.

Gráfica 5. Área bajo la curva de puntajes de Framingham y AHA/ACC para discriminar riesgos de FRAX cadera > 3%.

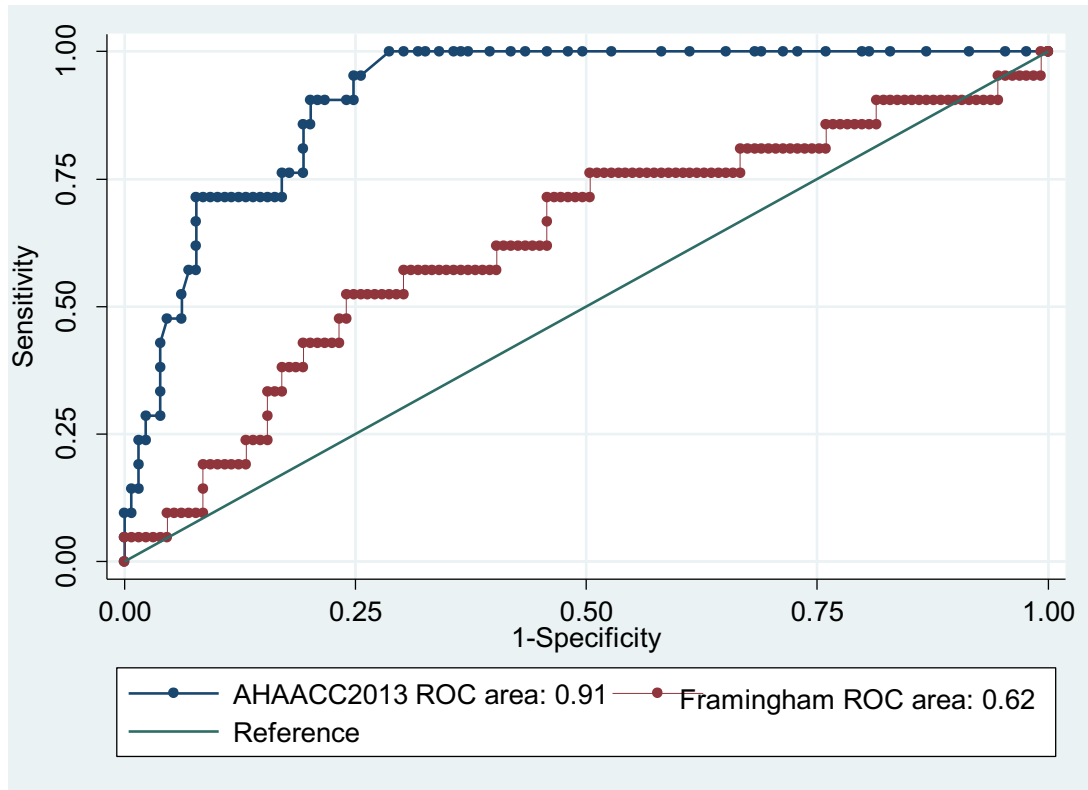


Tabla 7. Áreas bajo la curva de puntajes de riesgo cardiovascular para discriminar puntajes elevados de FRAX cadera (> 3%)

	AUC
Framingham	
Enfermedad coronaria	0.641(0.50 - 0.77)
Riesgo infarto al miocardio	0.62 (0.49 – 0.76)
Riesgo ictus	0.79 (0.68 – 0.90)
Falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	0.70 (0.57 – 0.83)
Muerte por enfermedad coronaria	0.71 (0.58 – 0.84)
Muerte por falla cardiaca y otras afecciones cardiacas	0.75 (0.63 – 0.87)
AHA/ACC 2013 riesgo a 10 años	0.91 (0.86 - 0.96)*

Comparaciones vs otros puntajes con $P < 0.001$

XII. Discusión

Nuestro estudio explora la asociación entre riesgo de fracturas y el de eventos cardiovasculares a 10 años utilizando las ecuaciones FRAX y AHA/ACC y Framingham respectivamente. El riesgo obtenido por el puntaje de FRAX tanto para fractura de cadera como de fractura mayor correlaciona consistentemente con todos los modelos predictivos de riesgo cardiovascular que utilizamos. Dicha correlación se explica parcialmente por la presencia de factores de riesgo comunes para ambas condiciones como la edad, menopausia y el tabaquismo pero depende además de factores independientes, que además no están incluidos en el puntaje de FRAX, como el perfil de lípidos y el antecedente de hipertensión. Estudios similares parecen sustentar nuestros hallazgos, Kado D. et al en "The Study of Osteoporotic Fractures" descubrieron que la rapidez de pérdida de densidad ósea estaba directamente relacionada a mortalidad por eventos cardiovasculares, independientemente de la edad o la existencia de enfermedades como diabetes e hipertensión. (12) También en la cohorte MORE se demostró que las mujeres con osteoporosis tenían un riesgo cardiovascular 4 veces mayor que los controles, aún después de ajustarse factores compartidos y factores de riesgo cardiovascular.(16)

A pesar de esta evidencia, existen otros estudios que no ha demostrado esta asociación como el estudio realizado por Go J et al. en donde no encontraron relación entre el perfil de lípidos y la densidad mineral ósea (27). A pesar de lo anterior, existen pocos trabajos que propongan una hipótesis similar a la nuestra, como el de Makovey et al establecieron en el 2012 una relación entre el riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular establecidas por FRAX y escala de Framingham (28).

La relación entre el riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular, se ha intentado explicar por la presencia de inflamación crónica que produce aterogénesis y estimulación de osteoclastos (14,15,18). Otra teoría se basa en la presencia de hiperlipidemia, que promueve aterogénesis e inhibe la diferenciación de osteoblastos.(17,18) Otra teoría, es la estrecha relación entre la mineralización ósea y la aterosclerosis, ya que se cree que compuestos como la osteopontina y la osteoprogerina, mediadoras en la diferenciación de osteoblastos y modulación de osteoclastogénesis, respectivamente, también tienen un rol en las placas de ateroma y la calcificación arterial (23).

En nuestro estudio, las pacientes con disminución de la masa mineral ósea traducida en altos riesgo de FRAX presentan de forma simultánea elevado riesgo cardiovascular (traducido en riesgo AHA/ACC/Framingham elevado), que si bien se trata de una aproximación transversal con las limitaciones inherentes al diseño, sugiere que ambos procesos son interdependientes y que de ninguna forma son mutuamente excluyentes.

Dentro de las escalas de riesgo cardiovascular investigadas, parece que la ecuación de AHA/ACC 2013 tiene un mayor rendimiento al momento de predecir los puntajes de FRAX y además, posee mayor capacidad para discriminar sujetos con elevado riesgo de fracturas, es decir, los pacientes estratificados con un alto riesgo (>7.5%) calculado por la escala AHA/ACC 2013, coinciden con tener puntajes mayores a 3% por la escala de FRAX. Al comparar las dos escalas de riesgo cardiovascular, el rendimiento de las ecuaciones de Framingham en todas sus modalidades no fue superior al de AHA/ACC. La explicación a la superioridad del puntaje de AHA/ACC 2013 podría fundamentarse en la configuración de los componentes que la integran, que al ser combinados aporta un índice robusto y versátil que es capaz de predecir sujetos con alto riesgo de fracturas, como de bajo riesgo. La ecuación de riesgo AHA/ACC 2013, utiliza las variables de edad, género, colesterol total y HDL, presión sistólica, diabetes y tabaquismo y permite evaluar el riesgo de sufrir un evento importante asociado con ASCVD a 10 años en pacientes entre los 40 a 79 años. El “Puntaje de riesgo de Framingham”, utiliza las variables de edad, género, colesterol total y HDL, tabaquismo, presión sistólica y tratamiento antihipertensivo. La ecuación AHA/ACC y el puntaje de Framingham fueron creadas con diferentes cohortes. A pesar de que el puntaje de Framingham era una manera válida y confiable de valorar el riesgo cardiovascular, se decidió crear esta nueva ecuación con una cohorte que incluyera otros grupos étnicos y toma en cuenta la influencia que tiene el género y la raza, para aumentar la sensibilidad de la misma.

Al analizar de manera independiente los componentes que integran los puntajes de riesgo cardiovascular (que no forman parte del puntaje de FRAX) encontramos que poseen la capacidad de predecir con cierta precisión el comportamiento del puntaje FRAX, aun cuando excluimos de la ecuación a la edad. La combinación de algunos de

ellos explican hasta el 30% de la varianza del puntaje de FRAX para fractura de cadera. Las variables que tuvieron mayor impacto, además de la edad, fueron la hipertensión y el colesterol HDL. Esta asociación ya ha sido descrita en la literatura. Yang S. et al describieron que las mujeres con hipertensión tenían un BMD menor en el cuello femoral que aquellas sin hipertensión, además de que presentaban mayor riesgo de sufrir una fractura(29). La hipertensión se asocia pérdidas urinarias de calcio, lo que lleva a un balance negativo de calcio. Esto provoca elevación de hormona paratiroidea, lo que acelera la remodelación ósea, disminuyen la masa ósea y la calidad del hueso (29). Además se ha visto que la elevación de angiotensina II induce la expresión de RANKL, induciendo la activación de osteoclastos. Sennerby U. et al describieron que la presencia de hipertensión se asociaba a un aumento de 1.42 veces de riesgo de fractura (30). También la relación directa entre HDL y osteoporosis ha sido descrita previamente. D'Amelio et al describieron que los niveles de HDL estaban directamente relacionados con la DMO (31). Adami S. encontró que niveles elevados de HDL se asociaban a disminución del Z score (32). También Buizert et al demostraron que la densidad mineral ósea medida por ultrasonido disminuía mientras más elevadas eran los niveles de HDL. (33) Los mecanismos entre esta relación aun no son claros. Una teoría, es que los osteoblastos y los adipocitos comparten una célula progenitora en la médula ósea. Existe una regulación compleja que involucra al PPAR γ y a los oxisteroles. Estos últimos promueven la diferenciación de las células progenitoras a osteoblastos. El colesterol HDL, como transportador reverso del colesterol, remueve de tejidos periféricos a derivados oxigenados del colesterol. El aumento de HDL significa menores derivados de oxígenos en tejido, lo que disminuye la conversión de células progenitoras a osteoblastos (34). A pesar de esta teoría y lo observado en estudios epidemiológicos, aún no se conoce con exactitud la relación entre el HDL y la disminución de la densidad mineral ósea.

Nuestro estudio tiene algunas fortalezas y limitaciones. Al tratarse únicamente de mujeres hay que ser juiciosos al intentar extrapolar nuestros hallazgos a la población abierta. Además encontramos un perfil de pacientes que parece estar compuesto sobre todo por mujeres en edad perimenopáusica.

Esta asociación tan elevada entre los riesgos de fractura y enfermedad cardiovascular nos indica la necesidad de considerar realizar densitometrías y escalas de FRAX a pacientes que obtengan riesgo cardiovascular elevado por AHA/ACC. El riesgo AHA/ACC es una ecuación fácil de calcular que únicamente requiere las determinaciones de colesterol total y HDL, datos de la exploración física y mínimos conocimientos sobre la historia clínica del paciente.

La trascendencia de nuestro trabajo, explicada de forma práctica propone el uso de dos escalas validadas, que se pueden utilizar con herramientas *on-line* o incluso en aplicaciones para dispositivos móviles.

Esta aproximación podría hacer que algunos elementos del perfil de riesgo cardiovascular pudieran ser incluidos en calibraciones posteriores del puntaje FRAX, al menos en sujetos de población mexicana, y por otro lado, la identificación de pacientes con elevado riesgo cardiovascular por las ecuaciones propuestas podrían alertarnos sobre la presencia de alteraciones en el metabolismo mineral y elevado riesgo de fracturas en pacientes evaluados de forma ambulatoria. El realizar una detección temprana de esta patología nos permite iniciar un tratamiento temprano logrando evitar fracturas que se asocian a una alta mortalidad y morbilidad.

XIII. Conclusiones

Nuestro estudio demuestra que existe un asociación importante entre el riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular en mujeres peri y postmenopáusicas. Una puntuación elevada en la escala AHA/ACC predice un riesgo FRAX elevado, independientemente de la edad. Esto apoya la hipótesis del estrecho vínculo que comparten la salud cardiovascular y la salud ósea y sugieren la necesidad de valorar la salud ósea de las mujeres con riesgo cardiovascular elevado de manera más exhaustiva, para lograr una intervención temprana en el manejo de la osteoporosis y el riesgo de fracturas.

XIV. Referencias

- (1) Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000;15(10):1974-1980.
- (2) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20(11):1912-1920.
- (3) Go J, Song Y, Park J, Park J, Choi Y. Association between serum cholesterol level and bone mineral density at lumbar spine and femur neck in postmenopausal Korean women. *Korean journal of family medicine* 2012;33(3):166-173.
- (4) Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Sambrook PN. High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women. *Bone* 2013;52(1):120-125.
- (5) Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM* 2005 Jul;98(7):467-484.
- (6) Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2008;5(1):19-34.
- (7) Warburton DE, Nicol CW, Gatto SN, Bredin SS. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(5):673-689.
- (8) Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Sep 30;100(20):11201-11206.
- (9) Szulc P. Association between cardiovascular diseases and osteoporosis [mdash] reappraisal. *BoneKEy reports* 2012;1(8).
- (10) Yang S, Nguyen N, Center J, Eisman J, Nguyen T. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2014;25(1):97-103.
- (11) Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009;302(15):1666-1673.
- (12) D'Amelio P, Pescarmona GP, Gariboldi A, Isaia GC. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminary study. *Menopause* 2001;8(6):429-432.

- (13) Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74(2):136-142.
- (14) Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P, Deeg DJ, Eekhoff EM. Lipid levels: a link between cardiovascular disease and osteoporosis? *Journal of Bone and Mineral Research* 2009;24(6):1103-1109.
- (15) Li S, Guo H, Liu Y, Wu F, Zhang H, Zhang Z, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(1):53-58.
- (16) O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Med Clin North Am* 2016;100(4):807-826.
- (17) "Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico Y Tratamiento Sociedad Iberoamericana De Osteología Y Metabolismo Mineral (SIBOMM)." *International Osteoporosis Foundation | Bone Health*. . 2009; . Accessed 06/11, 2016.
- (18) Black D. Postmenopausal Osteoporosis (vol 374, pg 254, 2016). *N Engl J Med* 2016;374(18):1797-1797.
- (19) Henríquez MS, Pérez AD. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Revista Clínica Española* 2009;209:3-9.
- (20) Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44(5):734-743.
- (21) "Estadísticas Por Tema." INEGI 2014; . Accessed 06/11, 2016.
- (22) "The Top 10 Causes of Death." World Health Organization. 2014; . Accessed 06/13, 2016.
- (23) DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951 Mar;41(3):279-281.
- (24) D'Agostino RB S, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12;117(6):743-753.
- (25) Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25_PA).

- (26) Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Peralta F, Poterico JA, Valle GA, Burroughs M, et al. Agreement between cardiovascular disease risk scores in resource-limited settings: evidence from 5 Peruvian sites. *Critical pathways in cardiology* 2015;14(2):74-80.
- (27) Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(9):4246-4253.
- (28) Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001 Jul 24;104(4):499-503.
- (29) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-613.
- (30) Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012 Oct 9;345:e6409.
- (31) Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2013;9(12):699-712.
- (32) Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, Taylor BC, Orwoll ES, Cummings SR, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation* 2009 May 5;119(17):2305-2312.
- (33) von Friesendorff M, McGuigan F, Wizert A, Rogmark C, Holmberg A, Woolf A, et al. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporosis Int* 2016:1-9.
- (34) Tremollieres F, Ribot C. Bone mineral density and prediction of non-osteoporotic disease. *Maturitas* 2010;65(4):348-351.

Anexos

Anexo1.

Herramienta de Cálculo

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

país: **México** Nombre/ID: Paciente [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

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

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

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

12. DMO de Cuello Femoral

IMC: 22.9
La probabilidad de diez años de fractura (%)

con DMO	
Mayor osteoporótica	8.7
La fractura de cadera	2.8

Si usted tiene un valor TBS, haga clic aquí:

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00153199
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Kanis, John A. "Welcome to FRAX®." *FRAX Model*. N.p., n.d. Web. 13 Junio 2016.

Anexo 2.

Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease (2008 paper) Share

Input:

Sex: Female Male

Age: yr

Sys BP: mmHg

Total Chol: mg/dL

HDL Chol: mg/dL

On hypertension medication:

Cigarette smoker:

Diabetes present:

Results:

Risk Factors: **0.64**

Risk: **9.29 %**

Decimal Precision:

Framingham CHD Risk (ATP III)

Diabetes:

Enfermedad Cardíaca:

Tratamiento HTA:

Fumador:

Género:

Edad: 55 a.

Colesterol total: 200 mg/dL

Colesterol HDL: 20 mg/dL

Presión Arterial Sistólica: 120 mmHg

Riesgo 10 años 13 %

Formula **Notes** **References**

$$\text{RiskFactors} = (\ln(\text{Age}) * \text{AgeFactor}) + (\ln(\text{TotalChol}) * \text{TotalCholFactor}) + (\ln(\text{HDLChol}) * \text{HDLCholFactor}) + (\ln(\text{SysBP}) * \text{SysBPFactor}) + \text{Cig} + \text{DM} - \text{AvgRisk}$$

$$\text{Risk} = 100 * (1 - \text{RiskPeriodFactor}^{\text{RiskFactors}})$$

"Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack." *10-year CVD Risk Calculator (Version)*. National Heart, Lung and Blood Institute, n.d. Web. 13 June 2016.

Anexo 3.

FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)

Estimation of 10-year Cardiovascular Disease (CVD) Risk

Date: _____

Patient's Name: _____

Step 1¹
In the "points" column enter the appropriate value according to the patient's age, HDL-C, total cholesterol, systolic blood pressure, and if they smoke or have diabetes. Calculate the total points.

Risk Factor	Risk Points		Points	
	Men	Women		
Age				
30-34	0	0		
35-39	2	2		
40-44	5	4		
45-49	7	5		
50-54	8	7		
55-59	10	8		
60-64	11	9		
65-69	13	10		
70-74	14	11		
75+	15	12		
HDL-C (mmol/L)				
>1.6	-2	-2		
1.3-1.6	-1	-1		
1.2-1.3	0	0		
0.9-1.2	1	1		
<0.9	2	2		
Total Cholesterol				
<4.1	0	0		
4.1-5.2	1	1		
5.2-6.2	2	3		
6.2-7.2	3	4		
>7.2	4	5		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Not Treated	Treated	Not Treated	Treated
<120	-2	0	-3	-1
120-129	0	2	0	2
130-139	1	3	1	3
140-149	2	4	2	5
150-159	2	4	4	6
160+	3	5	5	7
Diabetes	Yes	3		4
	No	0		0
Smoker	Yes	4		3
	No	0		0
Total Points				

Step 2²
Using the total points from Step 1, determine the 10-year CVD risk (%).*

Total Points	10-Year CVD Risk (%)*	
	Men	Women
-3 or less	<1	<1
-2	1.1	<1
-1	1.4	1.0
0	1.6	1.2
1	1.9	1.5
2	2.3	1.7
3	2.8	2.0
4	3.3	2.4
5	3.9	2.8
6	4.7	3.3
7	5.6	3.9
8	6.7	4.5
9	7.9	5.3
10	9.4	6.3
11	11.2	7.3
12	13.3	8.6
13	15.6	10.0
14	18.4	11.7
15	21.6	13.7
16	25.3	15.9
17	29.4	18.5
18	>30	>30
19	>30	>30
20	>30	>30
21+	>30	>30

Step 3¹
Using the total points from Step 1, determine heart age (in years).

Heart Age, y	Men	Women
<30	<0	<1
30	0	
31		1
32	1	
34	2	2
36	3	3
38	4	
39		4
40	5	
42	6	5
45	7	6
48	8	7
51	9	8
54	10	9
55		9
57	11	
59		10
60	12	
64		11
66	13	
68	14	12
72	15	
73		13
76	16	
79		14
>80	≥17	15+

Step 4^{2,3}
*Using 10-year CVD risk from Step 2, determine if patient is Low, Moderate or High risk!
 Indicate Lipid and/or Apo B targets*

Risk Level ¹	Initiate Treatment If:	Primary Target (LDL-C)	Alternate Target
High FRS ≥20%	• Consider treatment in all (Strong, High)	• ≤2 mmol/L or ≥50% decrease in LDL-C (Strong, Moderate)	• Apo B ≥0.8 g/L or • Non-HDL-C ≤2.6 mmol/L (Strong, High)
Intermediate FRS 10-19%	• LDL-C ≥3.5 mmol/L (Strong, Moderate) • For LDL-C <3.5 mmol/L consider if: • Apo B ≥1.2 g/L • OR Non-HDL-C ≥4.3 mmol/L (Strong, Moderate)	• ≤2 mmol/L or ≥50% decrease in LDL-C (Strong, Moderate)	• Apo B ≤0.8 g/L or • Non-HDL-C ≤2.6 mmol/L (Strong, Moderate)
Low FRS <10%	• LDL-C ≥5.0 mmol/L • Familial hypercholesterolemia (Strong, Moderate)	• ≥50% decrease in LDL-C (Strong, Moderate)	N/A
Lipid targets LDL-C: _____ or Apo B: _____			

¹ Consider moving some patients with metabolic syndrome up a risk level based on their "load" of metabolic risk factors or the "severity" of their metabolic syndrome.
² Atherosclerosis in any vascular bed, including carotid arteries.
³ apoB, apolipoprotein B statin; CAD, coronary artery disease; FRS, Framingham Risk Score; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; PVD, peripheral vascular disease; RRS, Reynolds Risk Score; TC, total cholesterol.

"Framingham Risk Score." Canadian Cardiovascular Society, n.d. Web. 13 June 2016. <http://www.ccs.ca/images/Guidelines/Tools_and_Calculators_En/Lipids_Gui_2012_FR_S_BW_EN.pdf>

Anexo 4.

ASCVD Risk Estimator*

10-Year ASCVD Risk	Lifetime ASCVD Risk
1.2% <small>calculated risk</small>	5% <small>calculated risk</small>
2.1% <small>risk with optimal risk factors**</small>	5% <small>risk with optimal risk factors</small>

Recommendation Based On Calculation >

Gender: Male Female

Age:

Race: White African American Other

HDL - Cholesterol (mg/dL):

Total Cholesterol (mg/dL):

Treatment for Hypertension: Yes No

Systolic Blood Pressure:

Smoker: Yes No

Diabetes: Yes No

Note: These estimates may underestimate the 10-year and lifetime risk for persons from some race/ethnic groups, especially American Indians, some Asian Americans (e.g., of south Asian ancestry), and some Hispanics (e.g., Puerto Ricans), and may overestimate the risk for others, including some Asian Americans (e.g., of east Asian ancestry) and some Hispanics (e.g., Mexican Americans).

Because the primary use of these risk estimates is to facilitate the very important discussion regarding risk reduction through lifestyle change, the imprecision introduced is small enough to justify proceeding with lifestyle change counseling informed by these results.

"ASCVD Risk Estimator*." *ASCVD Risk Estimator*. N.p., n.d. Web. 08 Junio 2016.