



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN ENTRE LA ESPONDILOARTROSIS
Y LA FRACTURA VERTEBRAL,
EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS
Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS**

EMILIO JESÚS PARIENTE RODRIGO

Santander, 2013



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

**RELACIÓN ENTRE LA ESPONDILOARTROSIS
Y LA FRACTURA VERTEBRAL,
EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS
Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS**

EMILIO JESÚS PARIENTE RODRIGO

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, realizada bajo la dirección de los Profesores José Luis Hernández Hernández y José Manuel Olmos Martínez

Santander, 2013

D. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, PROFESOR ASOCIADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y D. JOSÉ MANUEL OLMOS MARTÍNEZ, PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como directores de la Tesis Doctoral:

“RELACIÓN ENTRE LA ESPONDILOARTROSIS Y LA FRACTURA VERTEBRAL, EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS”

CERTIFICAN:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **D. Emilio Jesús Pariente Rodrigo** bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

José Luis Hernández Hernández

José Manuel Olmos Martínez

Santander, marzo de 2013

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de los esfuerzos de muchas personas. Por ello, quiero expresar mi agradecimiento más sincero a todos aquellos que, de una manera u otra, han contribuido a su consecución.

A los Directores de esta Tesis Doctoral, Dr. José Luis Hernández Hernández y Dr. José Manuel Olmos Martínez, por su cercanía, por su apoyo constante y por sus valiosos consejos.

A los profesionales sanitarios del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa que han participado en el inicio y el desarrollo de la Cohorte Camargo.

A la Subdirección General de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la concesión de una beca que ha permitido la realización de este estudio.

A mi mujer y a mis hijos, por su cariño y paciencia.

A los pacientes que forman parte de la Cohorte Camargo, sin cuya desinteresada colaboración este estudio no hubiera podido desarrollarse.

*“Daría todo lo que sé,
por la mitad de lo que ignoro”*

(René Descartes, 1596-1650)

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
I.1 Relevancia epidemiológica y clínica de la fractura vertebral.....	3
I.1.1 Epidemiología.....	3
I.1.2 Aspectos clínicos.....	5
I.2 Aspectos fisiopatológicos de la fractura vertebral.....	7
I.2.1 La masa ósea y el riesgo de fractura vertebral.....	7
I.2.2 Calidad ósea: las alteraciones del hueso trabecular.....	8
I.3 Artrosis y osteoporosis: ¿dos enfermedades excluyentes?.....	10
I.4 Espondiloartrosis y fractura vertebral.....	13
I.4.1 El disco intervertebral.....	13
I.4.2 La degeneración del disco intervertebral.....	16
I.4.3 Imágenes radiológicas de la degeneración discal.....	17
I.4.4 Relación entre la degeneración discal y la vértebra.....	19
I.5 Consideraciones.....	26
II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	27
II.1 Justificación del estudio.....	29
II.2 Hipótesis.....	31
II.3 Objetivos.....	31
II.3.1 Objetivo general.....	31
II.3.2 Objetivos específicos.....	31

III. PACIENTES Y METODOLOGIA.....	33
III.1 Participantes en el estudio.....	35
III.1.1 Sujetos del estudio.....	35
III.1.2 Inclusión en la Cohorte Camargo.....	37
III.2 Diseño general.....	40
III.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	40
III.4 Tamaño muestral y potencia del estudio.....	41
III.5 Variables del estudio.....	42
III.5.1 Datos de filiación.....	42
III.5.2 Variables antropométricas.....	42
III.5.3 Variables clínicas.....	43
III.5.4 Variables densitométricas.....	44
III.5.5 Valoración de la fractura vertebral.....	45
III.5.6 Valoración de la espondiloartrosis.....	46
III.6 Origen de los datos.....	49
III.7 Fuentes potenciales de sesgo y medidas adoptadas.....	49
III.8 Análisis estadístico.....	52
III.8.1 Análisis descriptivo.....	52
III.8.2 Análisis bivariante.....	53
III.8.3 Análisis estratificado.....	53
III.8.4 Análisis multivariante.....	54
III.9 Validación de los modelos de regresión.....	56
III.9.1 Regresión logística no condicional (muestra de varones).....	56
III.9.2 Regresión de Cox (muestra de mujeres).....	61
III.10 Cuestiones éticas.....	67

IV. RESULTADOS: VARONES.....	69
IV.1 Análisis descriptivo.....	71
IV.1.1 Osteofitosis.....	72
IV.1.2 Disminución del espacio intervertebral.....	74
IV.1.3 Fractura vertebral.....	78
IV.2 Análisis bivariante.....	80
IV.2.1 Espondiloartrosis y fractura vertebral.....	80
IV.2.2 Asociación del resto de variables con la fractura vertebral....	82
IV.2.3 Relación de la artrosis y otras covariables, con la DMO.....	83
IV.3 Análisis estratificado.....	84
IV.4 Análisis multivariante: elaboración del modelo de regresión.....	87
IV.5 Validación del modelo de regresión.....	93
IV.5.1 La Tabla de clasificación.....	93
IV.5.2 Curva ROC y área bajo la curva.....	95
IV.5.3 Prueba de Hosmer-Lemeshow.....	97
IV.5.4 Resultado del proceso de validación.....	98
V. RESULTADOS: MUJERES.....	99
V.1 Análisis descriptivo.....	101
V.1.1 Osteofitosis.....	102
V.1.2 Disminución del espacio intervertebral.....	105
V.1.3 Fractura vertebral.....	108
V.2 Análisis bivariante.....	110
V.2.1 Espondiloartrosis y fractura vertebral.....	110
V.2.2 Asociación del resto de variables con la fractura vertebral....	112
V.2.3 Relación de la artrosis y otras covariables con la DMO.....	112

V.3	Análisis multivariante: elaboración del modelo de regresión.....	114
V.4	Validación del modelo de regresión.....	118
V.4.1	Residuos parciales o de Schoenfeld.....	118
V.4.2	Residuos martingala.....	123
V.4.3	Residuos Cox-Snell.....	124
V.4.4	Residuos de desviación.....	124
V.4.5	Resultado del proceso de validación.....	126
VI.	DISCUSION.....	127
VI.1	Análisis descriptivo: frecuencias y distribuciones.....	129
VI.1.1	Osteofitosis.....	129
VI.1.2	Disminución del espacio intervertebral.....	130
VI.1.3	Fractura vertebral.....	132
VI.2	Análisis multivariante: sinopsis de resultados.....	134
VI.3	Comparación con estudios similares.....	136
VI.4	Cumplimiento de criterios de causalidad.....	142
VI.5	Cuestiones no aclaradas.....	144
VI.6	Debilidades y fortalezas del estudio.....	150
VII.	CONCLUSIONES.....	153
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	157
IX.	ANEXOS.....	169
IX.1	Consentimiento informado de la Cohorte Camargo.....	171
IX.2	Protocolo de evaluación radiológica de espondiloartrosis y fractura...	172
IX.3	Resultados de SPSS® y STATA® (regresión logística condicional)....	176

ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
ABC	Área bajo la curva
ANOVA	Análisis de la varianza
DEI	Disminución del espacio intervertebral
DMO	Densidad mineral ósea
DS	Desviación estándar
DXA	Densitometría de rayos X de doble nivel de energía
E	Especificidad
FV	Fractura vertebral
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
LOESS	Locally weighted regression smoothing
NS	No significativo/a
OF	Osteofitosis
OR	Odds ratio
RM	Resonancia magnética
ROC	Receiver Operating Characteristics
S	Sensibilidad
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
THS	Terapia hormonal sustitutiva

I. INTRODUCCIÓN

I.1 RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA FRACTURA VERTEBRAL

I.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la fractura vertebral

La fractura vertebral es la fractura osteoporótica más frecuente, y si bien se ha estimado que representa el 44% de las fracturas osteoporóticas en general, el conocimiento de su epidemiología es menor del que cabría esperar. Ello es debido esencialmente a dos circunstancias: en primer lugar, al hecho de ser asintomática hasta en dos tercios de los casos (sólo un tercio de las fracturas vertebrales se tratan como tal y el resto se asimilan a dorsalgias o lumbalgias inespecíficas, quedando sin diagnosticar) y, en segundo lugar, a no disponer de unos criterios diagnósticos definidos y universalmente aceptados, lo cual ocasiona variaciones notables en cuanto a su prevalencia (1,2).

Según datos del *European Vertebral Osteoporosis Study* (EVOS), un estudio radiológico multinacional de base poblacional en el que se reclutaron 15.670 varones y mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 79 años, la prevalencia de fractura vertebral fue del 20,2%. Este porcentaje fue similar en ambos sexos, aunque se observaron ciertas variaciones en relación a la zona geográfica considerada y al criterio diagnóstico empleado (3). Respecto a su prevalencia por grupos de edad, la fractura vertebral muestra una prevalencia del 12% a los 60 años, que se incrementa de forma progresiva hasta alcanzar el 25% a los 75 años en mujeres, y el 17% en varones.

Hay datos referentes a España a partir de la participación de diversos centros en el estudio EVOS. En la Tabla 1 se exponen las prevalencias observadas.

Tabla 1: Prevalencia de la fractura vertebral en la población española

	Método de Eastell		Método de McCloskey	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Oviedo	20,2	23,5	13,5	17,3
Barcelona	21,7	26,6	17,9	14,8
Las Palmas	25,1	22,7	19,8	10,8
Madrid	19,8	14,9	9,8	7,7

Fuente: Sosa Henríquez M, et al. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 1998;7:174-9.

Incidencia de la fractura vertebral

En el *European Prospective Osteoporosis Study* (EPOS), la incidencia de fractura vertebral fue del 8% entre los individuos de 70 a 74 años, y del 13,6% entre los de 75 a 80 años (4). Por otra parte, en Asturias, Naves *et al.* analizaron la incidencia de fractura vertebral a lo largo de 6 años en las personas incluidas en la cohorte del estudio EVOS. Observaron que la incidencia de fractura vertebral por 100.000 personas-año fue, en mujeres y hombres, 1250 (IC95% 648-2173) y 741 (IC95% 298-1520), respectivamente, con un pico de máxima incidencia entre los 73 y los 75 años (5).

Riesgo de fractura a lo largo de la vida

Se ha estimado que el riesgo que tiene una mujer de 50 años de sufrir una fractura osteoporótica a lo largo de su vida supera ligeramente el 15%. En el caso de la fractura de Colles, se sitúa también alrededor de esa cifra, mientras que el riesgo se eleva a un 32% en el caso de las fracturas vertebrales (6).

I.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS

La fractura vertebral puede producirse tras sufrir un traumatismo de baja intensidad o realizar un mínimo esfuerzo (7) y suele cursar de forma asintomática o paucisintomática. De hecho, un 25% de las mujeres mayores de 80 años tiene al menos una fractura vertebral que se descubre casualmente cuando se realiza un estudio radiológico por otros motivos (8). Así, la lectura cuidadosa de las radiografías laterales de tórax permite diagnosticar un elevado número de fracturas, al menos dorsales y lumbares altas (L1-L2) (9).

En otras ocasiones, la fractura vertebral provoca un intenso dolor y una notable limitación funcional, circunstancias que comportan una pérdida de la interacción social del paciente. En este sentido, se ha señalado que el curso natural de una fractura vertebral osteoporótica aguda puede ocasionar un dolor intenso de varias semanas de duración, un grado de reducción de las actividades básicas de la vida diaria y, en suma, una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, con mucha mayor frecuencia que lo asumido previamente (10). El grado de deformidad parece ser el factor que mejor

predice la gravedad y la duración de los síntomas después de una fractura vertebral por compresión de baja intensidad (11).

Por otro lado, los pacientes con fractura vertebral presentan un incremento de la mortalidad a largo plazo que no parece relacionarse directamente con la propia fractura y que se ha atribuido a las complicaciones derivadas de la misma (infecciones respiratorias por la disminución de la movilidad torácica que produce el dolor, hemorragias digestivas por el exceso de fármacos antiinflamatorios, deterioro cognitivo y microaspiraciones bronquiales), las cuales suelen incidir en las personas con mayor fragilidad y con un estado de salud más precario. Así, algunos autores han observado un exceso de mortalidad del 17% a los 5 años de producirse una fractura vertebral (12-14), mientras que otros autores, tras una fractura vertebral clínica y un seguimiento medio de 3,8 años, han encontrado una tasa de mortalidad de 8,64 (IC95% 4,45-16,74) (15).

Por último, la fractura vertebral es un potente predictor de una nueva fractura osteoporótica en la propia columna vertebral o en la cadera. Padecer una fractura vertebral aumenta el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral en 5,4 veces, y en 2,8 veces el riesgo de padecer una fractura de cadera (16). Se ha calculado que 1 de cada 5 pacientes con fractura vertebral osteoporótica sufrirá una nueva fractura vertebral en el año siguiente (17). Además, la gravedad de la fractura vertebral previa predice el riesgo de fractura vertebral y fracturas no vertebrales a 3 años, después de ajustar por la densidad mineral ósea (DMO) (18).

I.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FRACTURA VERTEBRAL

I.2.1 LA MASA ÓSEA Y EL RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL

El aumento en el riesgo de sufrir una fractura vertebral que se observa en las personas ancianas está probablemente relacionado con la pérdida de masa ósea que se observa con la edad. Además de la edad, tradicionalmente se invocan otros factores sistémicos que afectan asimismo a la masa ósea, como son el estado de hipoestrogenismo en la mujer (19), la actividad física reducida (20) o el déficit de vitamina D (21).

Sin embargo, se sabe en la actualidad que la predisposición a la fractura vertebral puede ser independiente de la DMO. En este sentido, se ha demostrado en diversos estudios que una gran parte de las fracturas osteoporóticas se producen con valores de masa ósea considerados como osteopenia. Así, en el estudio OFELY, el 48% de las fracturas recogidas en una población de 671 mujeres postmenopáusicas, se produjo con valores de DMO en el rango de osteopenia, mientras que el 44% se produjo en las mujeres que tenían criterios densitométricos de osteoporosis (22). En el mismo sentido, Siris *et al.*, basándose en los resultados del *National Osteoporosis Risk Assessment* (NORA) y partiendo de una evaluación inicial de la DMO, observaron que, tras un año de seguimiento, el 82% de las mujeres con fracturas osteoporóticas incidentales de Colles, cadera o columna vertebral, tenía un índice T basal > -2.5 (23).

Hoy se acepta que el riesgo de fractura no viene determinado tan sólo por la masa ósea, pues hay una evidencia creciente de que otros factores predisponentes, de tipo general (la edad, los tratamientos farmacológicos, las enfermedades previas, los antecedentes personales y familiares, la genética...) o de tipo local, podrían tener el mismo o mayor efecto en la incidencia de fractura, sin precisarse necesariamente una masa ósea disminuida.

I.2.2 CALIDAD ÓSEA: LAS ALTERACIONES DEL HUESO TRABECULAR

En la actualidad, las alteraciones del hueso en la osteoporosis se contemplan desde un aspecto cuantitativo (masa ósea, DMO, tamaño óseo) y cualitativo (macroestructura, microestructura y ultraestructura -composición química, mineralización de la matriz y distribución de ambas-), propiedades que, al igual que la DMO, dependen en última instancia del remodelado óseo (24).

El concepto de "calidad ósea" fue definido hace más de dos décadas (25) y parece ofrecer una solución a la paradoja clásica de la osteoporosis: mientras que unos valores disminuidos de DMO se asocian a un riesgo incrementado de fractura osteoporótica en el nivel poblacional, en un individuo concreto, el valor predictivo de fractura de la DMO es bajo (23,26). Sin embargo, es un concepto que tradicionalmente ha generado una gran controversia (27,28) y es cuestionado desde varias posiciones: por un lado, se señala que la calidad ósea difícilmente puede explicar el elevado porcentaje de fracturas que es independiente de la DMO; por otro lado, se argumenta que la DMO y la calidad ósea no son independientes, sino que se trata de dos

conceptos inseparables, y por último, a pesar del uso extendido de “índices de microestructura”, se incide en la inexistencia de unos criterios de medida estandarizados para definir una determinada calidad ósea como “buena” o “mala” (29).

Con las matizaciones señaladas, convencionalmente se habla de “pérdida de calidad ósea relacionada con la osteoporosis”, y en dicho concepto ha sido incluida una alteración específica de la microestructura del hueso conocida como “destrabeculación”.

El hueso trabecular (predominante en el esqueleto axial y en las diáfisis de los huesos largos) representa solamente el 20% de la masa esquelética total. Adopta una estructura en red, con trabéculas verticales y horizontales que se entrecruzan, y consigue así redistribuir las líneas de fuerza con un peso mínimo. Debido a su alta relación superficie/masa, el remodelado óseo del hueso trabecular es hasta 10 veces más rápido que el del hueso cortical (30) y sostiene la mayor parte del remodelado óseo global. Por este motivo, el hueso trabecular es especialmente sensible a las alteraciones del balance óseo.

En la osteoporosis postmenopáusica, el proceso acelerado de remodelado óseo -debido a un aumento de la resorción por los osteoclastos- origina una desestructuración de este entramado trabecular, con una mayor afectación de la trabeculación horizontal, mientras que las trabéculas verticales permanecen durante más tiempo (31). A medida que progresa la osteoporosis, el debilitamiento de las trabéculas horizontales es cada vez mayor, apareciendo perforaciones y pérdida de la conectividad trabecular. De acuerdo con el principio de Euler, la destrabeculación horizontal conlleva una

importante disminución de la resistencia ósea, de manera que si desaparece el 50% de las trabéculas horizontales, la resistencia de la estructura ósea se reduce a una cuarta parte de su valor original (32). Consiguientemente, aparece una mayor propensión a la fractura vertebral, independiente de la masa ósea (33).

Además, se ha observado que dentro de un mismo cuerpo vertebral, el hueso trabecular muestra variaciones regionales, y tiende a ser más compacto en la mitad posterior (34). Estos cambios regionales en la arquitectura trabecular del cuerpo vertebral pudieran ser, en parte, la causa de que la densitometría (DXA) no sea capaz de predecir con suficiente exactitud quién y qué vértebra se va a fracturar (35,36).

Ambas observaciones, por un lado una propensión a la fractura vertebral que es independiente de la DMO y por otro, las variaciones regionales que muestra el hueso trabecular en una misma vértebra, apuntarían a factores mecánicos y locales, que podrían desempeñar un papel importante en la aparición de la fractura vertebral.

I.3 ARTROSIS Y OSTEOPOROSIS: ¿DOS ENFERMEDADES EXCLUYENTES?

Otro enfoque interesante para el análisis de la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral, es estudiar lo publicado, desde una perspectiva general, sobre la asociación entre la artrosis y la osteoporosis.

La relación entre ambas enfermedades ha sido objeto de una controversia importante durante décadas. Desde 1972, fecha de publicación

del primer trabajo que hacía referencia a esta cuestión, por Foss y Byers (37), hasta recientemente, los datos publicados sugerían la existencia de una relación excluyente o inversa entre ambas enfermedades. Varios estudios apoyaban esta teoría, basándose en la baja frecuencia de aparición de ambas en un mismo paciente (38,39), en las diferencias antropométricas existentes entre los pacientes con osteoporosis y con artrosis (el paciente osteoporótico delgado, frente al paciente obeso con artrosis, aumento de la DMO, fuerza muscular y menor número de fracturas) (40) o bien, en la observación de una DMO localmente elevada en los pacientes con artrosis de cadera (41).

Sin embargo, otros estudios no confirman esa relación excluyente y observan la coexistencia de ambos procesos (42), sugiriendo un ocasional solapamiento de ambas poblaciones, con pacientes que comparten algunas características de la artrosis (degradación del cartílago, esclerosis del hueso subcondral, DMO normal o elevada) así como de la osteoporosis (recambio óseo elevado, menor volumen trabecular, DMO disminuida) (43). Otros autores señalan incluso una relación directa entre ambas enfermedades, en algunos casos de artrosis de manos (44), en la artrosis atrófica de cadera (45) o en la artrosis de columna vertebral (46). Por último, se ha observado en ocasiones una mejoría clínica y radiológica de la artrosis de rodilla con fármacos antirresortivos (47) y, en modelos experimentales, un empeoramiento de la artrosis al inducir una osteoporosis (48), hechos que sugieren fuertemente una asociación directa entre ambas enfermedades.

Hoy se considera que en la relación entre la artrosis y la osteoporosis parecen distinguirse diferentes patrones, en función de la localización de la artrosis. Así, en la artrosis que afecta a articulaciones de carga -donde

históricamente se describió la hipótesis de que se trataba de dos enfermedades excluyentes- se suele encontrar una DMO elevada, que no obstante, en algunos pacientes, no parece proteger frente al riesgo de fractura. Por el contrario, en casos de artrosis de manos, que quizás represente un espectro de la relación con mayor influencia genética, no es raro encontrar una DMO local o globalmente disminuida (44).

Asimismo, es plausible la interposición de circunstancias que pueden ejercer un papel fisiopatológico común en ambas entidades, como, por ejemplo, el dolor. De hecho, como consecuencia del dolor en la artrosis de cadera, puede disminuir la actividad física e incrementarse además el balanceo al andar, circunstancias que pueden inducir respectivamente una disminución de la DMO y una mayor incidencia de fracturas de cadera por un mayor riesgo de caídas.

Por otro lado, hay que considerar también la influencia de variables de confusión que puedan explicar por sí mismas una relación excluyente. Entre ellas estarían la raza (49), el consumo de alcohol (50), el nivel de actividad física (51) y el peso corporal, factor de riesgo conocido de artrosis que contrasta con su efecto protector en la osteoporosis (52).

Por último, no hay que olvidar el papel de los factores genéticos (la artrosis y la osteoporosis son consideradas rasgos genéticos complejos) y de los factores ambientales (dieta, ejercicio, exposición solar), que pueden modificar notablemente el efecto de los factores genéticos sobre el hueso. Mientras que los factores genéticos permanecen constantes a lo largo de la vida, los ambientales tienden a modificarse con el tiempo, lo que puede

ocasionar diferentes niveles de expresión de la susceptibilidad genética a padecer una u otra enfermedad.

En contra del conocimiento predominante hasta hace unos años, en la actualidad no hay una evidencia suficiente para descartar la relación directa entre la artrosis y la osteoporosis, y las observaciones sugieren que hay diferentes patrones posibles de presentación y evolución de ambas. Uno de estos patrones específicos de asociación parece ser el que representan la artrosis de columna y la fractura vertebral.

I.4 ESPONDILOARTROSIS Y FRACTURA VERTEBRAL

En los últimos años se ha formulado la hipótesis de una relación directa entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral, cuyo nexos fisiopatológico subyacente parece ser la degeneración del disco intervertebral.

De acuerdo con esta hipótesis, la artrosis de columna, a través de los fenómenos de degeneración discal, provocaría una alteración en la biomecánica del raquis, ocasionando una propensión a la fractura. Se sabe que los discos intervertebrales y las vértebras interactúan biológica y mecánicamente, y la relación entre la degeneración del disco y el hueso vertebral ha sido demostrada en estudios histológicos y biomecánicos (53-55).

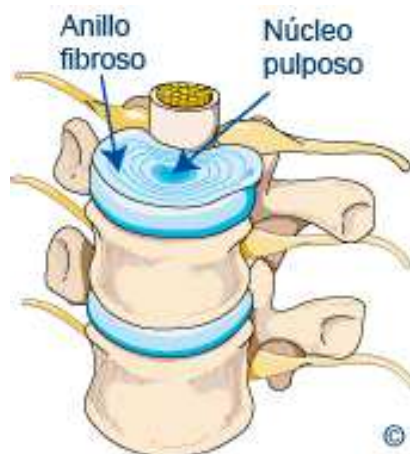
I.4.1 EL DISCO INTERVERTEBRAL

El disco intervertebral es un elemento de una enorme importancia mecánica y funcional en la columna vertebral. Se trata de una estructura

viscoelástica que funciona como un sistema amortiguador hidráulico, pretensado y cerrado, de los impactos y cargas recibidas en respuesta al movimiento de las vértebras (extensión, flexión, rotación, inclinación, y sus combinaciones) (56).

Se trata de una estructura compleja, formada por un entramado laminar periférico -el anillo fibroso- que precinta y fija una sustancia hidrófila y gelatinosa -el núcleo pulposo-. El disco se encuentra cerrado por las placas cartilagosas superior e inferior, las cuales están adheridas a los cuerpos vertebrales (Figura 1).

Figura 1: El disco intervertebral



Fuente: http://www.onmeda.es/enciclopedia/anatomia/anatomia_espalda-discos-intervertebrales-4579-5.html

El núcleo pulposo contiene fibras de colágeno y de elastina, embebidas en un gel altamente hidratado que contiene agregano, un proteoglicano de alto peso molecular. Contiene en su interior células similares a condrocitos.

El anillo fibroso o annulus está formado por una serie de 15 a 25 anillos concéntricos, denominados lamelas, con fibras de colágeno paralelas dentro de cada lamela; las fibras están orientadas a unos 60° del eje vertical, alternando derecha e izquierda en la lamela adyacente (57). Se han descrito fibras de elastina entre las lamelas, así como atravesando de una lamela a otra. Las fibras de colágeno y elastina del anillo fibroso se insertan firmemente en la vértebra contigua (58).

Tanto las células del núcleo pulposo como las del anillo fibroso presentan en ocasiones unas prolongaciones citoplasmáticas delgadas y alargadas (en ocasiones superiores a 30 µm), que se ha sugerido que pudieran desempeñar la función de sensores de presión dentro del tejido (59).

El disco intervertebral de un adulto sano tiene escasos (si los presenta) vasos sanguíneos. Las placas superior e inferior están compuestas de cartílago hialino, que tiene la doble función de impedir la pérdida de agua del núcleo pulposo y de regular el paso de moléculas en un sentido u otro (60). Sus fibras de colágeno se disponen horizontalmente, de forma paralela a los cuerpos vertebrales, y continúan hacia el interior del disco. Carecen de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

En contacto con el cartílago hialino, se encuentra la capa de hueso cortical del cuerpo vertebral, con numerosas perforaciones que permiten el paso de metabolitos desde el hueso esponjoso a las regiones centrales del disco avascular.

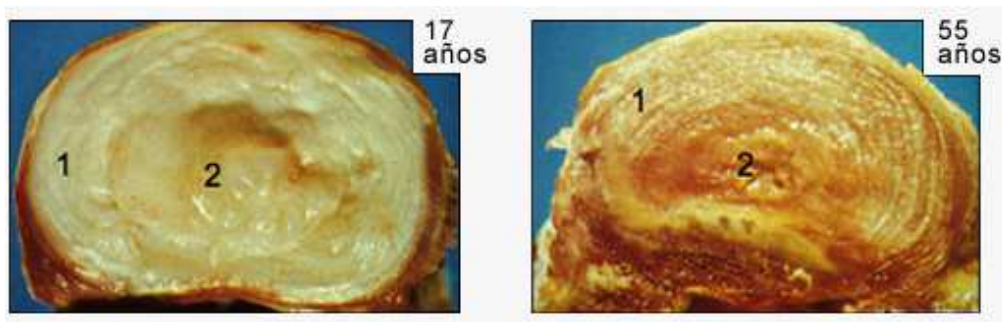
En circunstancias normales, cuando se comprime la columna vertebral, el núcleo pulposo actúa como un fluido. Al tiempo que la presión resultante sobre el núcleo pulposo es contenida por el anillo fibroso, especialmente en su

zona más interna (60), el núcleo distribuye la carga uniformemente sobre los cuerpos vertebrales. Se crean así fuerzas compresivas en el centro del platillo vertebral y tensión en la periferia, donde se fijan las fibras del anillo fibroso. Ello sugirió a algunos autores la existencia de una relación entre el disco y el hueso vertebral (61), que ha sido confirmada al estudiar la cascada de cambios asociados a la degeneración del disco intervertebral, como se expone a continuación.

I.4.2 LA DEGENERACIÓN DEL DISCO INTERVERTEBRAL

Con el envejecimiento normal, el núcleo pulposos pierde moléculas de proteoglicanos, que fijan el agua del tejido, ocasionando una disminución en la presión hidrostática y una hinchazón (“balonización”) del disco. Se produce un aumento del entrecruzamiento de las fibras de colágeno, que origina un incremento progresivo en la rigidez del tejido, haciéndose más fibroso y adoptando una coloración amarillento-marronácea (Figura 2).

Figura 2: Envejecimiento del disco intervertebral



1: Anillo fibroso; 2: Núcleo pulposos. Fuente: <http://www.eurospine.org/f31000204.html>

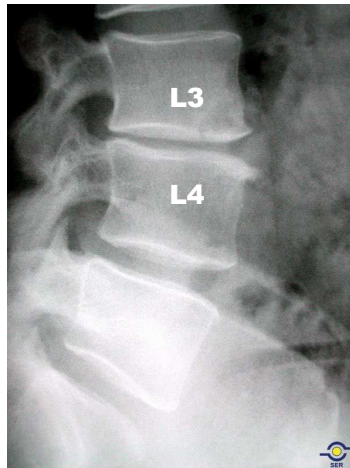
Para algunos autores, la distinción entre los cambios asociados al envejecimiento y aquéllos que deben considerarse patológicos, no es sencilla (62).

La degeneración discal se caracteriza por un daño estructural de la matriz del disco (63) combinado con un incremento en la actividad de los enzimas que degradan la matriz (64). La deshidratación del núcleo pulposo por la pérdida de proteoglicanos es progresiva, se pierde la consistencia de gel y presenta un aspecto cada vez más fibrótico. Asimismo se observan cambios en las lamelas del anillo fibroso, que se hacen irregulares, bifurcándose y entrelazándose, con una desorganización cada vez mayor de las redes de colágeno y elastina. Al igual que en el núcleo pulposo, la desorganización del anillo fibroso también se acompaña de un endurecimiento del mismo. No es infrecuente observar hendiduras o fisuras, así como una proliferación de vasos sanguíneos, raíces nerviosas y células de aspecto necrótico y apoptótico. Cuando el grado de degeneración avanza, disminuye además la altura del disco y se produce un colapso del espacio discal.

I.4.3 IMÁGENES RADIOLÓGICAS DE LA DEGENERACIÓN DISCAL

Las imágenes de radiología simple clásicamente asociadas a la degeneración del disco intervertebral son la osteofitosis, la esclerosis subcondral y el estrechamiento o disminución del espacio intervertebral (DEI) (65,66) (Figura 3)

Figura 3: Disminución del espacio intervertebral en L3-L4, osteofitosis en L4, y esclerosis subcondral.



Fuente: Sociedad Española de Reumatología
http://www.ser.es/img/fondo_imagenes/02/05_004.jpg

Si bien la DEI es la manifestación radiológica de la pérdida de altura del disco, los osteofitos y la esclerosis subcondral son respuestas hipertróficas de neoformación de hueso, posiblemente en relación con el estrés biomecánico que soporta el disco degenerado (67).

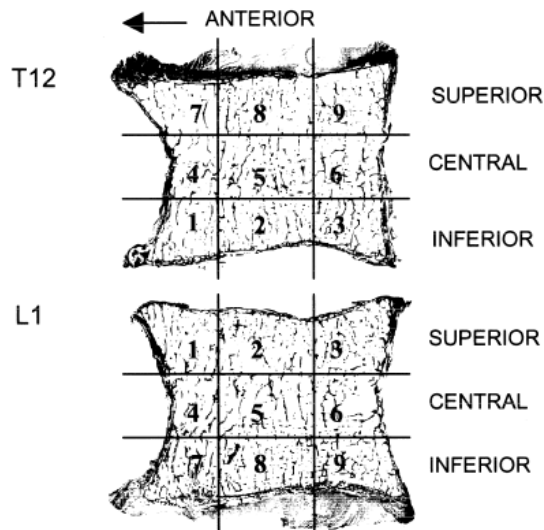
Estudios recientes han demostrado que la osteofitosis es un fenómeno que acontece de forma temprana en el proceso de la degeneración discal, y parece tratarse de una respuesta adaptativa a la inestabilidad del segmento vertebral ocasionada por la balonización del disco. Se ha comprobado que la formación de osteofitos se inicia precisamente donde la balonización del disco es más intensa, especialmente en las zonas anterolaterales del cuerpo vertebral (60).

Por otro lado, en el estudio de la degeneración discal, la resonancia magnética (RM) ha cobrado protagonismo en los últimos años, pues permite la visualización directa del disco con un detalle excelente de los tejidos espinales (68). Sin embargo, la radiología simple presenta la doble ventaja de tratarse de una técnica mucho más barata que aquella, y de su amplio uso en la clínica para el seguimiento de diferentes procesos, lo que asegura una fácil disponibilidad de imágenes. Asimismo, cabe señalar que las variables radiológicas DEI, osteofitosis y las calcificaciones intradiscales muestran una alta correlación inter-observador con el grado de degeneración discal según las imágenes de RM, y permiten distinguir adecuadamente los diferentes estadios de degeneración del disco (69).

I.4.4 RELACIÓN ENTRE LA DEGENERACIÓN DISCAL Y LA VÉRTEBRA

En este punto vamos a comentar cuatro estudios *ex vivo* que, en nuestra opinión, aportan datos relevantes sobre la asociación entre la degeneración del disco intervertebral y la fractura vertebral.

Simpson *et al.* (53) realizaron en 2001 un estudio histológico del hueso trabecular de vértebras lumbares provenientes de 27 cadáveres sin enfermedad osteoarticular conocida. Tras ajustar por la edad y en presencia de una degeneración progresiva de los discos intervertebrales, los autores encontraron cambios regionales en la arquitectura trabecular, especialmente en la mitad anterior de la vértebra (Figura 4).

Figura 4: Sectores vertebrales analizados

Fuente: *Simpson EK et al. Intervertebral disc disorganization is related to trabecular bone architecture in the lumbar spine. J Bone Miner Res 2001;16:681-7.*

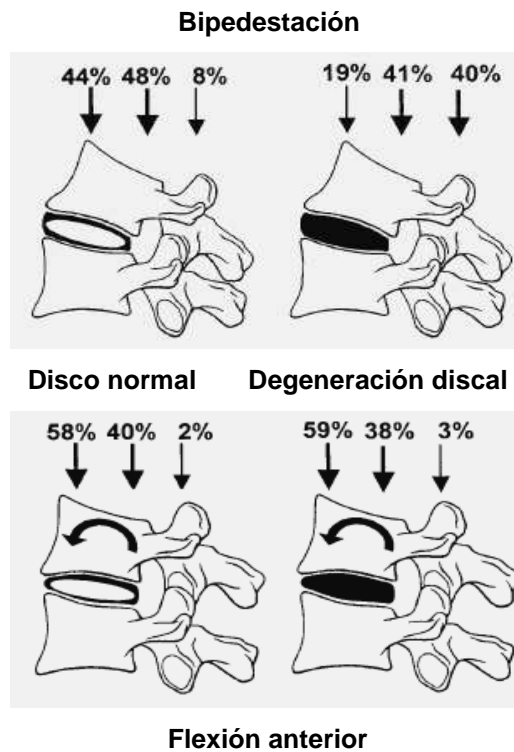
En este sentido, los sectores posteriores del hueso vertebral (correspondientes en la Figura 4 a los números 3, 6 y 9) mostraron mayor volumen trabecular que los sectores anteriores (sectores 1, 4 y 7). Además, para todos los grados de degeneración de los discos, los sectores centrales (en particular el 4 y el 5) presentaron los menores volumen e índice trabeculares y la mayor separación trabecular. Según los autores, estos hallazgos concordaron a su vez con otro estudio (70), que señalaba al sector central de la vértebra como aquél cuyo daño es más perjudicial para la integridad de la estructura y que conlleva una mayor reducción de la rigidez estructural. Sugieren que como resultado del creciente daño del disco, los cuerpos vertebrales muestran unos cambios adaptativos que se manifiestan en modificaciones de la estructura trabecular. Ello corresponde a una mayor

pérdida de trabéculas en las zonas anterior y central de los cuerpos vertebrales adyacentes, y parece confirmar la estrecha relación existente entre el grado de degeneración de los discos y la densidad trabecular de las vértebras lumbares adyacentes. En consecuencia, la degeneración del disco intervertebral modularía significativamente la degeneración ósea de la vértebra y podría tener un impacto en la incidencia de la fractura vertebral en cuña.

Pollintine *et al.* (54) realizaron un test mecánico con 33 segmentos móviles de columna lumbar de cadáveres. Los segmentos vertebrales fueron analizados en cuanto al grado de degeneración del disco, y sometidos a cargas compresivas medidas con un transductor de presión, simulando las posiciones erecta y en flexión.

Observaron que en condiciones de normalidad de los discos, prácticamente toda la fuerza compresiva se distribuía uniformemente en las dos mitades del cuerpo vertebral, con independencia de la posición que adoptase el individuo (erecta o en flexión anterior). Sin embargo, cuando los discos intervertebrales estaban gravemente afectados, la distribución de la fuerza compresiva se realizaba de forma desigual y altamente dependiente de la postura. Así, mientras que en la posición erecta, la mitad anterior soportaba únicamente un 19% de la compresión total, en la posición de flexión, la mitad anterior soportaba el 59% de la compresión, lo que supone un incremento cercano al 300% respecto a la postura erecta. Además, observaron que la degeneración discal ocasionaba, cuando la columna estaba en la posición erecta, una mayor transferencia de carga sobre el arco neural, hasta un 40% de la carga de compresión total (Figura 5).

Figura 5: Distribución de las cargas de presión en relación con la posición y el grado de degeneración del disco intervertebral



Fuente: Modificado de Pollintine et al. *Intervertebral disc degeneration can lead to "stress-shielding" of the anterior vertebral body -A cause of osteoporotic vertebral fracture? Spine. 2004;29:774-82.*

En la discusión del estudio, se señala que de acuerdo con la Ley de Wolff, el hueso adapta su masa y arquitectura en función de la magnitud y dirección de las cargas aplicadas sobre él. De esta forma, las cargas incrementadas estimulan a las células óseas para endurecer el tejido, hasta que la tensión retorna a los niveles previos (71). De forma similar, presiones habitualmente reducidas sobre el hueso ocasionan una pérdida ósea (72).

Aplicando estos principios a la vértebra humana, los autores sugieren que la degeneración discal debilitaría la mitad anterior del cuerpo vertebral. Cuando la columna está en la habitual posición erecta, esta zona se encuentra “protegida frente al stress” por la mitad posterior y el arco neural. Los problemas surgen cuando la columna se flexiona, y la debilitada mitad anterior del cuerpo vertebral se sobrecarga gravemente. Concluyen que ésta pudiera ser la explicación al hecho de que la mitad anterior vertebral de la columna torácica es el lugar más frecuente de asiento de la fractura osteoporótica, y la causa de que los movimientos de flexión anterior de la columna a menudo precipiten la lesión.

Otro interesante estudio mecánico e histomorfométrico es el publicado por Adams *et al.* (55), en el que se analizaron 41 segmentos móviles de columna vertebral (entre las vértebras T9 y L4) obtenidos de cadáveres con un rango de edad de 62-94 años. Los autores encontraron que la degeneración del disco influía en el reparto de presiones en la columna, de forma que las cargas soportadas por la mitad anterior y el arco posterior se vieron significativamente alteradas por la postura y por el grado de degeneración del disco, sin relación con el nivel de la columna. Además, en presencia de un disco degenerado, la reducción de la presión sobre el tercio anterior de la vértebra se asoció a una alteración de la arquitectura trabecular, respecto al tercio posterior –con un 20% de reducción de volumen trabecular, una disminución de un 16% del número de trabéculas, y un 28% de mayor separación trabecular-.

Los autores señalan que la degeneración del disco y el estrechamiento consiguiente del espacio intervertebral se asocian a un reparto alterado de carga en la columna del anciano, el cual a su vez se relaciona con unas variaciones regionales en la DMO. En este sentido, algunos experimentos en animales demuestran que son necesarios entre 4 y 36 ciclos de carga al día para inducir una respuesta de remodelado adaptativo (72) y como consecuencia de ello, paradójicamente, la pérdida de masa ósea de la mitad anterior de la vértebra en el anciano podría ser teóricamente ralentizada mediante ejercicios de flexión de la columna toracolumbar. Sin embargo, el hueso envejecido presenta una respuesta reducida a la estimulación mecánica (73). Para Adams *et al.*, junto a los cambios generalizados en el esqueleto relacionados con la herencia genética y la edad, la degeneración del disco es un factor local predisponente de la fractura vertebral.

Finalmente, hay algunos autores que encuentran una asociación contraria a la anteriormente descrita. En concreto, Dai (74) estudió a 83 pacientes con fractura vertebral lumbar (27 hombres y 56 mujeres, con un rango de edad de 60-84 años y una media de edad de 72,4 años). Observó que con la degeneración del disco disminuía el nivel de presión sobre la mitad anterior (hueso trabecular y cortical de la vértebra, platillos y anillo fibroso) y se incrementaba en la mitad posterior (arco neural, articulaciones interapofisarias). Sus resultados sugieren que en presencia de un disco normal, es más probable que el cuerpo vertebral adyacente se deforme en un paciente con osteoporosis. Por el contrario, ante una situación de discos

degenerados, es menos probable que se fracture la vértebra adyacente. Señala que el reparto alterado de cargas que supone la degeneración discal podría explicar en parte el resultado obtenido.

En relación con estas observaciones, el proceso fisiopatológico que subyace en la relación entre la degeneración del disco y la fractura vertebral podría ser el siguiente: La degeneración discal reduce la altura del anillo fibroso, atrayendo los arcos neurales, de forma que estos resisten más la fuerza compresiva ejercida sobre la columna y se favorece la transferencia de presión al arco posterior. De esta forma, las vértebras con discos adyacentes que presentan un grado avanzado de degeneración se adaptan a los cambios de presión en la posición vertical o erecta, que se mantiene durante la mayor parte del día. Sin embargo, de acuerdo con el remodelado adaptativo del hueso, ello se acompaña de una notable disminución del volumen trabecular y un aumento del espacio intertrabecular en el tercio anterior del cuerpo vertebral. Dicha pérdida de masa ósea conlleva una disminución importante de la resistencia del tercio anterior, en comparación con el tercio posterior.

Cuando ocurre un movimiento de flexión anterior de la columna, se transfiere más del 50% de la fuerza compresiva sobre la mitad anterior del cuerpo vertebral. En presencia de una degeneración discal grave, la flexión incrementa la fuerza compresiva aplicada sobre la zona anterior de la vértebra en un 300%, y los movimientos vigorosos o la elevación de un peso importante pueden incrementar aún más la fuerza de compresión. A ello hay que añadir la reducción en la masa ósea y en la calidad del hueso, traducida en una peor estructura trabecular en dicha zona.

En nuestra opinión, esta secuencia de acontecimientos que se inicia con la degeneración del disco podría explicar tanto las variaciones regionales en la DMO del hueso trabecular de la vértebra, como el porqué de la característica deformidad en cuña del cuerpo vertebral.

I.5 CONSIDERACIONES

Como resumen de lo expuesto en este capítulo, cabe señalar que hay una evidencia creciente de la implicación de ciertos factores generales y/o locales, independientes de la DMO, que pueden favorecer la aparición de la fractura vertebral.

Uno de estos factores parece ser la estructura trabecular de la vértebra. En este sentido, dos patrones diferentes de alteración de la arquitectura trabecular despiertan interés por su posible papel en la etiopatogenia de la fractura vertebral.

Por un lado, se encuentra la destrabeculación horizontal observada en la postmenopausia y por otro, la pérdida del volumen trabecular en la mitad anterior de la vértebra que, a tenor de los resultados de algunos estudios histomorfométricos, parece estar relacionada con la degeneración del disco intervertebral. Esta última observación, en el caso de ser cierta, supondría una relación directa entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral.

A partir de este punto concreto hemos desarrollado nuestra justificación del estudio y la hipótesis que se desea investigar.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La fractura vertebral es un problema frecuente que aparece en personas de edad avanzada de ambos sexos. Su prevalencia e incidencia se incrementan progresivamente con la edad, situándose la primera de ellas en torno al 20-25% en los varones y en las mujeres de más de 50 años (3).

A su relevancia epidemiológica hay que añadir que sus consecuencias tienen una notable trascendencia para el clínico, y entre ellas, destacan la habitualmente escasa sintomatología acompañante, la merma en la calidad de vida cuando es sintomática, el exceso de mortalidad asociado y la predicción de nuevas fracturas (10,12-14).

Además de los factores generales, como la edad, la genética y la pérdida de masa ósea asociada a la postmenopausia, hay datos que señalan la posible implicación de algunos factores mecánicos locales en la precipitación de la fractura vertebral. Uno de dichos factores parece ser la artrosis de la columna vertebral o alguno de sus fenómenos asociados, y el mecanismo fisiopatológico sugerido es la degeneración del disco (53-55).

Al igual que la fractura vertebral, la artrosis es una enfermedad ósea frecuente que también aumenta con la edad. El aumento en la expectativa de vida en los países desarrollados ha supuesto un incremento notable en su prevalencia en la población general. Así, se sabe que afecta a más del 80% de los mayores de 75 años, y es posible encontrar signos radiológicos de artrosis en la mayoría de las personas de más de 65 años (75). Al tiempo, conlleva una considerable morbilidad y es responsable de un alto coste sanitario (76). Por otro lado, una limitación de la radiología en la evaluación de la artrosis en

general y de la espondiloartrosis en particular, es la conocida disociación entre los síntomas referidos por el paciente y los hallazgos radiológicos (77).

Sin embargo, unido a que la radiología simple es una técnica ampliamente utilizada en la práctica médica, la posibilidad de reconocer en el paciente un factor de riesgo local de fractura vertebral, mediante la radiología simple de tórax, es intuitivamente atractiva.

Por otro lado, son muy escasos los trabajos sobre la relación entre la artrosis radiológica de la columna y la fractura vertebral en los varones (78). Es razonable especular que los varones presentan unas características antropométricas, metabólicas y hormonales distintas a las de las mujeres, que podrían tener una influencia específica en la relación entre la artrosis de columna y la fractura vertebral.

En el caso de confirmarse esta relación, los cambios radiológicos asociados a la espondiloartrosis, además de ser marcadores del envejecimiento osteoarticular, podrían ser de utilidad en la práctica médica desde un aspecto preventivo, como un indicador de riesgo de fractura vertebral prevalente en las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años.

II.2 HIPÓTESIS

La hipótesis que se desea investigar es que la artrosis de columna vertebral incrementa el riesgo de fractura vertebral prevalente en las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años.

II.3 OBJETIVOS

II.3.1 OBJETIVO GENERAL

Comprobar la hipótesis de que la espondiloartrosis incrementa el riesgo de fractura vertebral prevalente en las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años.

II.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer y comparar la prevalencia de espondiloartrosis en pacientes con o sin fractura vertebral.
- En caso de hallar un aumento de la prevalencia de espondiloartrosis en los sujetos con fractura, conocer si dicho incremento guarda relación con la presencia de una disminución de los espacios intervertebrales o con la existencia de osteofitosis.
- En el caso de encontrar una asociación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral, conocer el comportamiento de dicha asociación en la columna torácica y en la columna lumbar.
- Conocer si la asociación entre la artrosis de columna y la fractura vertebral, en el caso de observarse, persiste tras ajustar por las covariables potencialmente implicadas en dicha relación.

III. PACIENTES Y METODOLOGÍA

III.1 PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

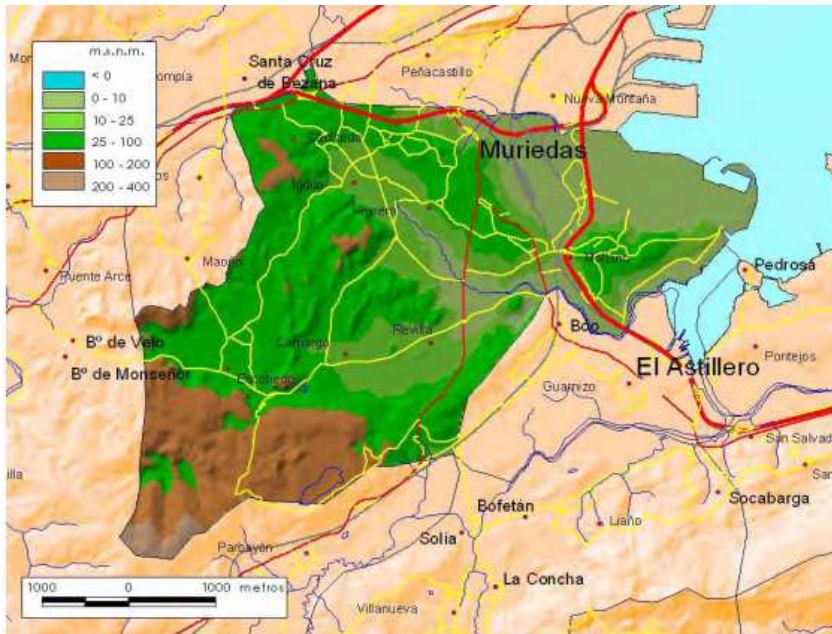
III.1.1 SUJETOS DEL ESTUDIO

Los participantes fueron reclutados de la Cohorte Camargo. Dicha cohorte es la base poblacional de un estudio prospectivo, basado en una comunidad, y diseñado para evaluar la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas óseas y alteraciones del metabolismo mineral en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años (79,80).

En el proyecto participan médicos de familia de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa y especialistas de la Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). La constitución de la Cohorte tuvo lugar entre los meses de febrero de 2006 y febrero de 2011, y se encuentra en la actualidad en la fase longitudinal o de seguimiento de los participantes.

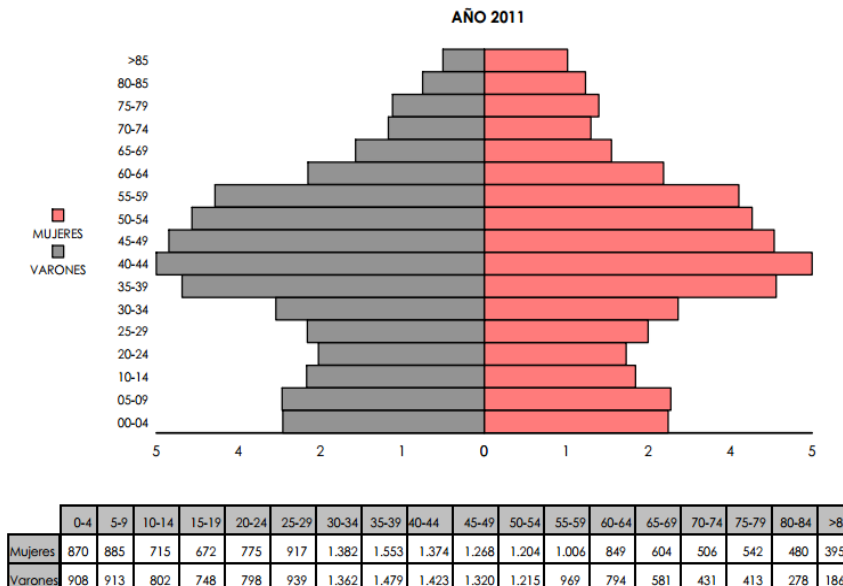
Los pacientes incluidos en la Cohorte han sido seleccionados de entre la población general del valle de Camargo, perteneciente a la Comunidad Autónoma de Cantabria. El municipio de Camargo cuenta con siete núcleos poblacionales y más de 30.000 habitantes. Su pirámide de población muestra un predominio de la población comprendida entre los 35 y los 59 años de edad (Figuras 6 y 7)

Figura 6: Municipio de Camargo (Cantabria)



Fuente: Instituto Cántabro de Estadística. Fichas Municipales: Camargo, 2011.
 Disponible en: <http://www.icane.es>

Figura 7: Municipio de Camargo: pirámide de población (1 de enero de 2011)



Fuente: Instituto Cántabro de Estadística. Fichas Municipales: Camargo, 2011.
 Disponible en: <http://www.icane.es>

Un estudio previo demostró que la distribución por sexo, edad y nivel socioeconómico de las personas del valle de Camargo son similares a las de la población de Cantabria (81).

III.1.2 INCLUSIÓN EN LA COHORTE CAMARGO

Según el Protocolo de la Cohorte Camargo, a medida que acudían a la consulta médica de Atención Primaria, independientemente del motivo, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión eran informados del propósito del estudio y se les ofrecía participar en el mismo. Los que accedieron firmaron el consentimiento informado (Anexo I).

En la visita inicial, los sujetos eran entrevistados por su médico de familia y se recogían datos en relación con los factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas. Para ello se utilizó un cuestionario estructurado informatizado que incluía la edad, raza, edad de menarquia, edad de menopausia, tipo de menopausia, antecedentes personales de fractura en edad adulta (>40 años), historia familiar de fracturas, consumo de tabaco, de productos lácteos, de café y de alcohol, ejercicio físico, número de caídas en el último año, enfermedades crónicas (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, urolitiasis, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, etc) y consumo presente o pasado de fármacos con influencia ósea (Figuras 8, 9, 10)

Figura 8: Pantalla nº 1 del Cuestionario Informatizado de la Cohorte Camargo

The screenshot displays a web-based questionnaire interface with a navigation bar at the top containing tabs: DATOS-1, DATOS-2, EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS, MEDIDAS Y TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO1, SEGUIMIENTO2, and Tabla. The main content area is organized into several sections:

- Top Section:** Includes fields for 'Numero registro', 'Médico' (dropdown), 'Reclutamiento' (dropdown), 'DNI', and 'Fecha consulta'.
- Personal Information Section:** Fields for 'Apellidos', 'Nombre', 'Fecha nacimiento', 'Edad', 'Sexo', 'Inmigrante', 'Teléfono', 'Movil', 'Estado civil', 'Profesion', and 'Nivel de estudios'.
- Reproductive History Section:** Fields for 'Edad menarquia', 'Edad menopausia', 'Menstruación', 'Paridad', 'Anexectomía bilateral', 'Amenorrea > 6 meses', 'Lactancia natural', and 'Meses acumulados'.
- Medical History and Lifestyle Section:** Fields for 'Diagnóstico previo OP', 'Tratamiento previo OP', 'Fármacos1-3', 'Fractura después de los 40 años', 'Localización Fx1-3', 'A. Fam. fx OP', 'Supl vit', 'Nombre comercia', 'Tabaco', 'Consumo cig/día Años', 'Alcohol', 'Consumo gr/día Años', 'Cafeína', 'Consumo tazas/día Años'.

Figura 9: Pantalla nº 2 del Cuestionario Informatizado de la Cohorte Camargo

The screenshot displays the second screen of the questionnaire, continuing from the previous one. It features the same navigation bar and is divided into several sections:

- Top Section:** Fields for 'Ejercicio', 'Disminucion agudeza visual', 'Catarata', 'Hipoacusia', 'Caídas ultimo año', 'Capacidad de levantarse silla', 'Lácteos en dieta', 'raciones/día', and 'Cantidad mg/dí'.
- MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA:** A section with a blue header containing dropdown menus for 'Esteroides', 'Antiepilépticos', 'Inmunosupresores', 'Tiazidas', 'H tiroideas', 'Anticoagulantes', 'BZD', 'IRSS', 'Antiarrítmicos', 'Betabloqueantes', 'Estatinas', 'Insulina', 'ADO', 'Diuréticos no tiazidas', 'IBPs', 'Calcio', 'Vitamina D', 'Bisfosfonatos', 'Raloxifeno', 'Tibolona', 'Calcitonina', 'THS', 'Estroncio', and 'PTH'. It also includes a text field for 'Tiempo de uso de anti-resorptivos (meses)'.
- ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA ÓSEA:** A section with a blue header containing dropdown menus for 'Diabetes', 'HTA', 'Dislipemia', 'C. Isquemica', 'I. renal crónica', 'EPOC', 'Br cronica', 'Hepatopatía cronica', 'Neoplasia', 'ACVA', 'Parkinson', 'Demencia', 'Artritis', 'Protesis', 'Urolitiasis', 'Hipogonadismo (varón)', 'Hiperparatiroidismo primario', 'Artrorralgias', 'Conectivopatías', 'Malabsorción intestinal', 'Hipertiroidismo', 'Hipotiroidismo', 'Artritis reumatoide', and 'Fibromialgia'.

Figura 10: Pantalla nº 3 del Cuestionario Informatizado de la Cohorte Camargo

The screenshot displays a software interface for data entry, organized into several panels. At the top, there are navigation tabs: DATOS-1, DATOS-2, EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (selected), MEDIDAS Y TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO1, SEGUIMIENTO2, and Tabla. The main content area is divided into three primary sections:

- Left Panel (Anthropometry):** Includes fields for Peso (Kg), Talla (m), IMC (Kg/m²), Perimetro abdomen (cm), Envergadura (cm), Dientes propios (dropdown), Distancia occipucio-pared (cm), Distancia costillas-pelvis (dedos), and Cifosis (dropdown).
- Center Panel (Laboratory Tests):** A vertical list of tests with corresponding input fields: Glucosa, Urea, Creatinina, Colesterol, HDL, LDL, Triglicéridos, Fosf. alcalina, Prots. totales, Albúmina, Calcio, Fósforo, PCR, T4L, and TSH.
- Right Panel (Hormones and Imaging):** Includes PTHi, Testosterona, 25-OHD, P1NP, CTX, and Calciuria. Below this is a section for 'RX lateral dorsolumbar' with a dropdown menu, a 'Fecha rx' field, a '¿Existe fractura vertebral?' dropdown, 'Número de Fx/V clínicas' dropdown, 'Fractura v (Genant)' dropdown, and 'Localización' dropdown.

At the bottom right, there are three icons: a folder, a document with a pencil, and an airplane.

Asimismo, se hizo una evaluación antropométrica, consistente en la medición del peso, la talla, la envergadura, la distancia occipucio-pared, la distancia costilla-pelvis y el perímetro abdominal.

Con posterioridad a esta primera visita en la consulta de Atención Primaria, los participantes realizaron un estudio radiológico simple de columna torácica y lumbar, en el Servicio de Radiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, obtenido por el procedimiento radiográfico convencional, centrado en las vértebras T7 y L2, respectivamente.

Adicionalmente, se obtuvo en todos los participantes una muestra de sangre venosa en ayunas para un estudio de laboratorio general y de metabolismo óseo, una medición de la DMO en la columna lumbar y en la

cadera (cuello femoral y cadera total), mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), y un estudio ultrasonográfico en el hueso calcáneo.

III.2 DISEÑO GENERAL

Se han realizado dos estudios de casos y controles con casos prevalentes, anidados en la Cohorte Camargo. Uno de ellos ha sido dirigido a las mujeres postmenopáusicas y el otro, a los varones mayores de 50 años. Los sujetos con fractura vertebral fueron clasificados como casos, y los sujetos sin fractura vertebral actuaron como controles. La exposición de estudio ha sido la espondiloartrosis.

III.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Por tratarse de un estudio anidado en una cohorte poblacional, los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los de ésta (79,80).

De esta forma, se han estudiado mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años, que presentaron una movilidad adecuada para realizar el estudio radiológico y densitométrico.

Fueron excluidos del estudio todos aquellos participantes en cuya evaluación basal se evidenció la presencia de enfermedades o tratamientos con influencia sobre el metabolismo óseo, como la osteoporosis previamente diagnosticada, la hiper o hipocalcemia, el hiperparatiroidismo primario, el hipertiroidismo, la insuficiencia renal (definida como una cifra de creatinina sérica superior a 1,7 mg/dL [151 nmol/L]), o aquellos que durante el año previo hubieran recibido tratamiento con glucocorticoides, hormona tiroidea,

antirresortivos, ranelato de estroncio, teriparatida o anticomiciales. También fueron excluidos los participantes que tomaban suplementos de calcio y/o vitamina D.

III.4 TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO

Dado que había un interés especial en conocer cuál era la relación entre la artrosis de la columna vertebral y la fractura vertebral en los varones, fueron incluidos todos los varones pertenecientes a la Cohorte que cumplían los criterios anteriormente expuestos al inicio del presente estudio. Así, se han estudiado 507 varones, de los cuales 93 presentaban una o más fracturas vertebrales, y los 414 sujetos restantes, sin fractura vertebral, actuaron como controles no emparejados.

En el grupo de las mujeres, el tamaño muestral se estableció teniendo en cuenta una potencia deseada del 85% para detectar una *odds ratio* (OR) ≥ 2 , un valor de significación $\alpha=0,05$, una proporción estimada de casos expuestos del 60%, y dos controles por caso. La muestra de casos fue distribuida en estratos de edad, y en cada estrato se aplicó una tabla de números aleatorios con el objetivo de seleccionar las mujeres con fractura vertebral pertenecientes a la Cohorte que iban a formar parte del presente estudio. Cada uno de los casos fue emparejado de forma aleatoria con dos mujeres sin fractura vertebral de su misma edad, pertenecientes asimismo a la Cohorte y que actuaron como controles. El tamaño muestral requerido fue incrementado en un 5% en previsión de pérdidas de información, y finalmente, han sido estudiadas 441 mujeres. De ellas, 147 eran casos y las 294

restantes, fueron controles emparejados con los casos, según la edad y el esquema de 2 controles por cada caso.

III.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Han sido incluidas en el estudio las variables escogidas por otros autores en investigaciones similares a la nuestra, con el fin de facilitar la comparación de resultados. Asimismo, se han añadido otras variables que no siendo recogidas en dichos estudios, se sabe que pueden actuar en la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral como potencialmente confusoras o modificadoras de efecto.

Las siguientes variables fueron analizadas en la investigación:

III.5.1 DATOS DE FILIACIÓN

Edad (en años), fecha de nacimiento y sexo (varón, mujer).

III.5.2 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Han sido evaluadas siguiendo una metodología y un utillaje estandarizado. Se incluían las siguientes:

- El peso, en Kilogramos, medido con una báscula con una precisión de 100 gr., con el sujeto descalzo.
- La talla, en cm. Se midió con un tallímetro (precisión 1cm), estando el sujeto descalzo y con los talones juntos.
- El índice de masa corporal (IMC), que se calculó dividiendo el peso en kilos (kg), entre la altura en metros al cuadrado (m²).

- El perímetro abdominal, en cm., se ha medido utilizando una cinta métrica flexible y milimetrada, con el paciente en bipedestación y sin ropa, en la región abdominal. Se localizaba el borde superior de las crestas ilíacas y por encima de dicho punto se rodeaba la cintura de forma paralela al suelo, con la cinta ajustada pero sin comprimir, al final de una espiración normal.

III.5.3 VARIABLES CLÍNICAS

Se incluyeron en este grupo las siguientes:

- Edad de menopausia, en años.
- Años de menopausia, en años.
- Uso de terapia hormonal sustitutiva (THS): policotómica (sí, no, alguna vez).
- Consumo de tiazidas: policotómica (sí, no, alguna vez).
- Antecedentes de fractura osteoporótica en familiares de primer grado (padre, madre y hermanos): dicotómica (sí, no). Para la obtención de este dato se recabó el recuerdo del sujeto, muy limitado en algunos casos.
- Fractura previa por fragilidad (ocurridas después de los 40 años y sin traumatismo que lo justifique): dicotómica (sí, no) y su localización.
- Consumo de tabaco: las personas se dividieron en fumadoras (fumador en el momento del estudio o hasta menos de 2 años antes), no fumadoras y ex-fumadores (más de 2 años sin fumar),

registrando asimismo el número de cigarrillos/día y los años de consumo.

- Consumo de alcohol: las personas se dividieron en consumidoras (consumo de más de 20 gr diarios de alcohol), no consumidoras y ex-consumidoras, registrando asimismo el consumo de etanol en gramos/día y los años de consumo.
- Actividad física: variable semicuantitativa definida en tres niveles: Intensa (definida por >3 horas semanales de ejercicio o practicar algún tipo de deporte), moderada (definida por <3 horas semanales de ejercicio o realizar las actividades básicas de la vida diaria, pasear, salir de compras, sin llegar a hacer ejercicio vigoroso) y sedentarismo (salir en contadas ocasiones del domicilio o vida cama-sillón).

III.5.4 VARIABLES DENSITOMÉTRICAS

La masa ósea se evaluó en la columna lumbar, cuello femoral, y cadera total, mediante absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA) (aparato Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA). Los resultados se expresaron en gr/cm^2 , y el coeficiente de variación con DXA, en columna lumbar y cadera, se situó entre el 0,5 y el 1,5%, dependiendo del tiempo de ejecución.

El control de calidad del densitómetro se realizó de acuerdo a la normativa habitual (82).

III.5.5 VALORACIÓN DE LA FRACTURA VERTEBRAL

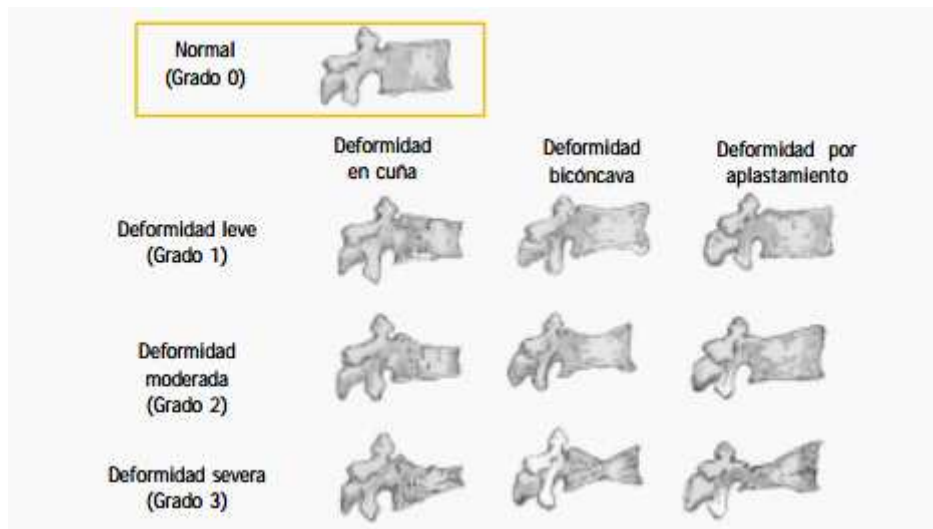
Como se ha comentado, las radiografías de columna dorso-lumbar se obtuvieron tras la primera visita en la consulta de Atención Primaria. Las radiografías torácicas se han centrado en la vértebra T7, y las lumbares, en la vértebra L3.

Respecto al mecanismo de producción de la fractura vertebral, se ha incluido aquella producida sin traumatismo o con traumatismo mínimo (caída desde los propios pies o menor). Fueron excluidas las fracturas vertebrales que ocurrieron por un traumatismo de alto impacto.

La valoración de la fractura vertebral se realizó de acuerdo con el método semicuantitativo de Genant (83). Así, se ha considerado normal (Grado 0) una vértebra con disminución en su altura inferior al 20%, y se ha definido una fractura vertebral por una reducción del 20% o superior en cualquier altura del cuerpo vertebral (anterior, media y/o posterior).

Posteriormente, se ha clasificado según la gradación de dicho método: Grado 1 (deformidad ligera, pérdida de alguna altura de 20-25%), Grado 2 (deformidad moderada, pérdida de alguna altura de 26-40%), Grado 3 (deformidad grave, pérdida de alguna altura >40%) (Figura 11)

Figura 11: Clasificación de las deformidades vertebrales según el método de Genant



Fuente: Malouf J, et al. Radiología de las enfermedades metabólicas óseas. En: Riancho Moral JA y González Macías J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Jarpyo editores, S.A. Madrid, 2004, p. 79.

III.5.6 VALORACIÓN DE LA ESPONDILOARTROSIS

Se han seleccionado dos variables radiológicas, la osteofitosis y la disminución del espacio intervertebral (DEI). Como se ha comentado en la Introducción, son imágenes que, además de caracterizar radiológicamente al proceso de degeneración del disco intervertebral (66), permiten distinguir adecuadamente los diferentes estadios de degeneración discal (69).

La presencia y la gradación de la osteofitosis y de la DEI han sido evaluadas mediante el estudio radiológico simple lateral de columna torácica y lumbar, según la escala semicuantitativa de Lane (84). De acuerdo con el procedimiento propuesto por este autor, han sido evaluados los cuerpos vertebrales (entre T4 y L5) y los espacios intervertebrales (desde T4-T5 hasta

L5-S1) de todos los pacientes del estudio, asignando a cada uno de los cuerpos vertebrales y de los espacios discales, un grado entre 0 y 3, de acuerdo con la presencia y gravedad de la osteofitosis y de la DEI (Tabla 2)

Tabla 2: Escala de Lane para la evaluación de la osteofitosis y la disminución del espacio intervertebral

Grado	Osteofitosis	Disminución del espacio intervertebral
0	No	No
1	Ligera	Ligera (<50%)
2	Moderada	Moderada (≥50 y <80%)
3	Grave	Grave (≥80%)

Adoptando la mayor afectación como referencia, se ha asignado a los segmentos torácico y lumbar un grado de la misma escala. Adicionalmente se ha hecho una evaluación cuantitativa, con el número de vértebras con osteofitosis y el número de espacios intervertebrales con DEI, tanto en la columna torácica como en la columna lumbar.

Los detalles sobre la recogida de datos de las variables osteofitosis y DEI se han recogido en un Protocolo de Evaluación Radiológica (Anexo II).

Por último, las dudas sobre la clasificación de una imagen radiológica según el método de Lane han sido resueltas consultando asimismo el *Digital Spine Atlas*, de la US National Library of Medicine (85) (Figuras 12 y 13)

Figura 12: Captura de imágenes de osteofitosis en la columna vertebral



Fuente: Digital Spine Atlas (<http://archive.nlm.nih.gov/proj/atlas/index.php>)

Figura 13: Captura de imágenes de disminución del espacio intervertebral



Fuente: Digital Spine Atlas (<http://archive.nlm.nih.gov/proj/atlas/index.php>)

III.6 ORIGEN DE LOS DATOS

Los datos de las variables demográficas, antropométricas, clínicas, densitométricas y la variable radiológica fractura vertebral, provienen del estudio de la Cohorte Camargo.

El investigador ha analizado las variables radiológicas relacionadas con la artrosis de la columna vertebral (osteofitosis y DEI en la columna torácica y en la columna lumbar) en los 948 pacientes del estudio, mediante sus radiografías laterales de columna torácica y lumbar. Durante la fase de evaluación radiológica permaneció ciego a todo dato demográfico o clínico relacionado con los participantes.

El registro y la codificación se han realizado en una Hoja de Recogida de Datos específica para cada paciente, con una adecuada preservación del anonimato de los participantes.

III.7 FUENTES POTENCIALES DE SESGO Y MEDIDAS ADOPTADAS

Desde la fase preparatoria de la investigación, hemos considerado que había dos sesgos que podían comprometer la validez interna del estudio: un sesgo de confusión y un sesgo de clasificación o diagnóstico.

Sesgo de confusión

Es sabido que ciertas características basales de los pacientes pueden ejercer un papel confusor o modificador de efecto. Dichas variables consideradas como tales en los estudios que han analizado la relación entre la

espondiloartrosis y la fractura vertebral son la edad, el sexo, el IMC, la DMO, la fractura previa, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la actividad física. En las mujeres, además, pueden ocasionar un sesgo el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), la edad de menopausia y los años de menopausia.

Para neutralizar la influencia de estas variables, se ha contemplado una doble estrategia: En la fase de diseño y para la muestra de las mujeres, se ha realizado un apareamiento de cada caso con dos controles, según la edad. Por otro lado, en la fase de análisis, se ha efectuado un ajuste del resto de variables mediante la estratificación (en el caso de los varones) y el análisis de regresión multivariante en ambos sexos.

Sesgo de clasificación

Si bien la radiología es un método objetivo, la interpretación de la imagen radiológica es subjetiva, y por tanto, sujeta a error. Se ha hecho necesario, por tanto, adoptar una estrategia específica para minimizar en lo posible este efecto.

Las siguientes actuaciones que se han llevado a cabo han pretendido mejorar la validez y la fiabilidad de las medidas:

- Estandarización de las variables: Se han utilizado escalas validadas para evaluar la osteofitosis, la DEI y la fractura vertebral; además, los casos dudosos para la clasificación de una imagen de osteofitosis o DEI se han resuelto recurriendo a un segundo atlas (el *Digital Spine Atlas*, de la National Library of Medicine).
- Elaboración de un Protocolo de Evaluación Radiológica (Anexo II), donde se detallan de forma explícita los criterios de la evaluación de la osteofitosis

y la DEI, así como unas consideraciones en el caso de observar, en la fase de recogida de datos, imágenes radiológicas sugerentes de una hiperostosis esquelética idiopática difusa (enfermedad de Forestier-Rotés) o una anomalía de la transición lumbosacra.

- Formación específica: El investigador ha recibido formación específica en la Sección de Radiología Osea del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en la evaluación radiológica de artrosis de columna con el método de Lane.
- Análisis de la concordancia inter-observador: Con el objetivo de conocer la reproducibilidad de las observaciones del investigador al utilizar la escala de Lane en la evaluación de la artrosis de columna vertebral, tras el período de formación se realizó un estudio de concordancia (86), en el que participaron una médico Especialista en Radiología Osea y el investigador. En el estudio se hicieron mediciones de concordancia para la expresión dicotómica de la osteofitosis y la DEI (sí, no) utilizando el coeficiente Kappa de Cohen, y para la expresión policotómica (no, leve, moderada, grave), utilizando en este segundo caso el coeficiente Kappa ponderado.

La osteofitosis presentó un valor Kappa de Cohen de 0,87 (IC95% 0,76-0,99) y de 0,72 (IC95% 0,56-0,87) en la columna torácica y en la columna lumbar, respectivamente; por otro lado, la variable DEI alcanzó un valor Kappa de 0,65 (IC95% 0,45-0,84) en la columna torácica, y de 0,73 (IC95% 0,58-0,88) en la columna lumbar, lo que supone un grado de concordancia considerable (87).

III.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han realizado dos análisis paralelos, en las mujeres y en los varones, diferentes en cuanto a la metodología por tratarse de una muestra apareada en el caso de las mujeres.

Todos los análisis se han realizado con el paquete estadístico SPSS® v. 15 (Chicago, Illinois, EEUU), con las excepciones del cálculo del tamaño muestral en las mujeres, que se efectuó mediante EPIDAT 3.1® (Xunta de Galicia), y la regresión logística condicionada, que se obtuvo con STATA® v. 12 (StataCorp, Texas, EEUU).

Para obtener el gráfico de la curva ROC se ha recurrido al programa MEDCALC® v.8 (Frank Schoonjans), a partir de los resultados de SPSS®.

Se ha considerado significativa una $p < 0,05$.

III.8.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para ambos sexos se ha hecho inicialmente un análisis descriptivo, en el que se expresaron los valores de las variables del estudio tanto en la comparación principal (espondiloartrosis y fractura vertebral) como en las comparaciones secundarias.

Ciertas variables contempladas inicialmente como policotómicas presentaban un número de sujetos muy reducido en alguna categoría. Por este motivo, se ha recurrido a la agrupación de categorías y se han transformado en dicotómicas las siguientes variables: consumo de tabaco (nuevas categorías: no fumador, y fumador pasado o actual), consumo de alcohol (no consumidor y consumidor pasado o actual), ejercicio físico (≤ 3

horas y >3 horas semanales), consumo de tiazidas (no consumo, y consumo pasado o actual), y el uso de THS (nunca, y pasado o actual)

Para la descripción de las variables se han utilizado, en su caso, el porcentaje, la media y la desviación estándar, la mediana y el rango intercuartílico, y el intervalo de confianza al 95%. Se ha analizado el ajuste de las variables cuantitativas a una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

III.8.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

Las relaciones entre las variables principales (espondiloartrosis y fractura vertebral) han sido expresadas mediante la *odds ratio* (OR) cruda, con su correspondiente intervalo de confianza.

Con arreglo a las condiciones específicas de aplicación, se han utilizado las pruebas estadísticas de X^2 de Pearson, el test t de Student, la U de Mann-Whitney, el test de la mediana, el test ANOVA de un factor y los coeficientes de correlación paramétrico, *r*-Pearson, y no paramétrico, Rho-Spearman.

III.8.3 ANÁLISIS ESTRATIFICADO

En la muestra no apareada de los varones, tras el análisis crudo se ha realizado un análisis estratificado. Este análisis ha permitido calcular el valor de la OR asociada a una variable, ajustada por cada una del resto de variables (método de Mantel-Haenszel). Asimismo, la estratificación permitió conocer si las covariables tenían influencia sobre la relación como confusoras o modificadoras de efecto, con el objetivo de formar parte de la ecuación de regresión y poder controlar de esta forma el sesgo. En el caso de las mujeres,

al tratarse de una muestra apareada por edad (y por tanto, fuertemente estratificada) se decidió obviar esta fase.

Para las variables cuantitativas, la constitución de los estratos se ha realizado con la mediana de las observaciones como punto de corte. Se ha escogido, por convención, el $\pm 10\%$ como dintel de cambio en la OR ajustada respecto a la OR cruda, para definir una covariable como confusora.

III.8.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Planteamiento general

Una vez exploradas las relaciones bivariantes y conocidas las variables que actúan como confusoras y/o modificadoras de efecto, la última fase del análisis fue la construcción de un modelo de regresión logística binaria multivariante, que permitió el ajuste simultáneo por diferentes variables.

Los dos modelos de regresión (para las mujeres y para los varones) con la fractura vertebral como variable de resultado, fueron elaborados en varias fases. En dichas fases, se han seguido los criterios de introducción de las variables confusoras y de interacción, la detección y reducción de la colinealidad, la eliminación de las variables menos necesarias o con menor significación para evitar el sobreajuste, y el cumplimiento del principio jerárquico para las variables de interacción.

Cabe señalar que se ha pretendido un criterio explicativo, esto es, el conocimiento de una estimación no sesgada de la relación entre la osteofitosis y la DEI frente a la fractura vertebral cuando se ajusta por una serie de covariables reconocidas. No interesaba un criterio predictivo, de construcción

de un modelo de predicción de la fractura vertebral, que hubiera supuesto un planteamiento y un diseño de estudio diferentes.

Técnicas estadísticas

Habida cuenta de las dificultades de interpretación de los resultados que supone introducir variables cuantitativas en un modelo de regresión logística, algunos autores recomiendan el uso de variables dicotómicas (88). Por esta razón, las variables cuantitativas que forman parte de los modelos de regresión han sido expresadas en forma dicotómica, usando como punto de corte la mediana de las observaciones.

Respecto a las técnicas estadísticas utilizadas en esta fase (Tabla 3), en la muestra de los varones, sin apareamiento, la ecuación de regresión se ha obtenido mediante una regresión logística no condicional. Sin embargo, en la muestra de las mujeres, el apareamiento ha impuesto la utilización de la regresión logística condicional.

Tabla 3: Técnicas estadísticas utilizadas para el cálculo de las OR

Estimaciones	Muestra de varones (sin apareamiento)	Muestra de mujeres (con apareamiento 1:2)
OR crudas (análisis bivariante)	Regresión logística no condicional bivariante * Tabla de contingencia 2x2 *	Regresión de Cox univariante *
OR ajustadas (análisis multivariante)	Regresión logística no condicional multivariante *	Regresión de Cox multivariante * Regresión logística condicional **

* Análisis realizado mediante el Programa SPSS® v. 15

** Análisis realizado mediante el Programa STATA® v.12

Las OR ajustadas en la muestra apareada de las mujeres se han obtenido por una doble vía: Por un lado, se desarrolló una regresión de Cox multivariante con SPSS[®], dado que la verosimilitud condicional maximizada por la regresión de Cox es idéntica a la que resulta de un análisis de regresión logística condicional (89). Por otro lado, se ha elaborado una regresión condicional directamente mediante STATA[®].

III.9 VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN

Finalmente, los modelos elaborados se han sometido a un detallado proceso de validación. Dicho proceso ha permitido comprobar el cumplimiento de los supuestos de la regresión, el grado de ajuste global que aportan las ecuaciones de regresión y, en último término, la validez de dichos modelos.

III.9.1 REGRESIÓN LOGÍSTICA NO CONDICIONAL (MUESTRA DE VARONES)

En el modelo de regresión logística para la muestra de los varones se ha recurrido a la Tabla de clasificación, a la Curva ROC -con el área bajo la curva (ABC)-, y a la prueba de ajuste de Hosmer-Lemeshow, cuyas bases teóricas son comentadas a continuación.

La Tabla de clasificación

La Tabla de clasificación es un criterio habitualmente utilizado para evaluar la bondad de ajuste de un modelo de regresión logística (90). Compara los valores pronosticados con los observados, en un formato similar

al utilizado en la valoración de una prueba diagnóstica. A partir de una tabla 2x2 es posible determinar el porcentaje global de clasificaciones correctas, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

El punto o valor de corte se asocia a una probabilidad pronosticada de aparición del evento según la ecuación de regresión, y permite clasificar a los sujetos en una u otra categoría. En nuestra investigación, para un punto de corte arbitrario de 0,5, aquellos sujetos para los que la ecuación de regresión calculó una probabilidad $<0,5$ fueron clasificados como sujetos “sin fractura vertebral”, mientras que los sujetos con una probabilidad pronosticada de $\geq 0,5$ fueron clasificados como sujetos “con fractura vertebral”.

Como se puede comprobar en el ejemplo (Figura 14), la diagonal principal muestra los casos correctamente clasificados y la diagonal secundaria, los casos clasificados erróneamente.

Figura 14: Tabla de clasificación

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Estado de los ganglios linfáticos		
			No afectados	Afectados	
Step 1	Estado de los ganglios linfáticos	No afectados	29	4	87,9
		Afectados	9	11	55,0
	Overall Percentage				75,5
Step 2	Estado de los ganglios linfáticos	No afectados	29	4	87,9
		Afectados	9	11	55,0
	Overall Percentage				75,5

^a- The cut value is ,500

Fuente: http://humanidades.cchs.csic.es/cchs/web_UAE/tutoriales/PDF/Regresion_variable_dependiente_dicotomica_3.pdf

Este método aporta un porcentaje global de clasificaciones correctas, pero su principal limitación es que la sensibilidad y especificidad observadas dependen, más que del ajuste del modelo en sí, de la distribución de probabilidades de la muestra y del punto de corte seleccionado.

Curva ROC y área bajo la curva

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*, características operativas del receptor) es el segundo método que hemos utilizado para evaluar el modelo de regresión logística no condicional. Se trata de una metodología desarrollada en los años cincuenta para la interpretación de las señales de radar. En la investigación clínica, este método está enfocado a un aspecto concreto de la validez, la discriminación, que define el grado en que el modelo distingue entre sujetos en los que ocurre el evento y en los que no.

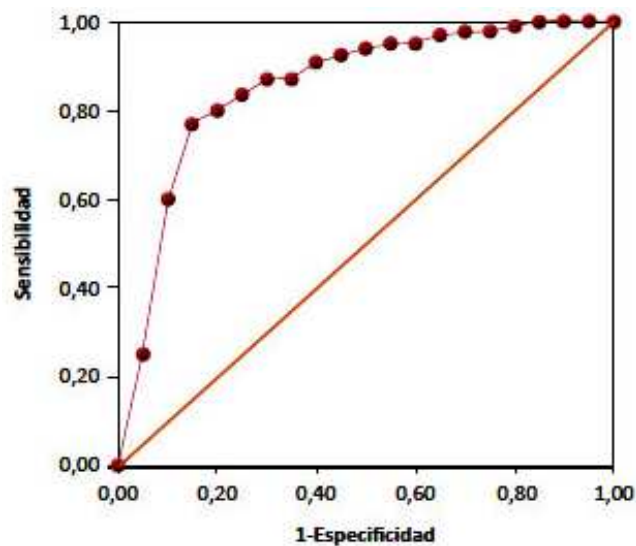
Se trata de una herramienta ampliamente utilizada en la evaluación de pruebas diagnósticas (91), y por extensión, en la evaluación del grado de discriminación que aporta una ecuación de regresión logística, con diferentes variables independientes y un resultado dicotómico (92).

Como es sabido, una prueba diagnóstica tiene muchos pares sensibilidad (S) / especificidad (E), uno por cada nivel de decisión o punto de corte escogido. El espectro completo de pares S/E, resultantes de la variación continua de los puntos de corte en el rango de observaciones, describe la exactitud de la prueba para discriminar entre estados de salud. La representación gráfica del espectro de pares S/E es la curva ROC.

En el eje X de coordenadas se sitúa habitualmente el valor 1-E (fracción de falsos positivos), calculada en el subgrupo de sanos; en el eje Y, la

sensibilidad (fracción de verdaderos positivos), calculada en el subgrupo de enfermos. Cada punto de la curva representa un par S/1-E, correspondiente a un nivel de decisión determinado (Figura 15)

Figura 15: Curva ROC



Fuente: Cerda J, et al. *Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infect. 2012;29:138-41.*

Una prueba con discriminación perfecta tiene una curva ROC que pasa por el ángulo superior izquierdo (punto 0,1), donde S y E adoptan el valor máximo (S y E=1). Gráficamente, cuanto más próxima se encuentra la curva ROC a dicho ángulo, más alta es la exactitud global de la prueba.

Una prueba con nula discriminación da lugar a una línea diagonal de 45°, entre los ángulos inferior izquierdo y superior derecho. En este último caso, la prueba es incapaz de discriminar entre sanos y enfermos, pues cada

punto de corte determina la misma proporción de verdaderos positivos y de falsos positivos.

Un parámetro relacionado con la curva ROC es el área bajo la curva (ABC). La línea de no discriminación divide en dos mitades un cuadrado de área=1, razón por la que se considera que el ABC de una curva ROC que coincida con dicha línea tiene un valor de 0,50. A medida que el valor de ABC de un test diagnóstico o de una ecuación de regresión se acerca más a 1, mayor será su capacidad discriminativa.

Test de Hosmer-Lemeshow

Así como la curva ROC y el ABC permiten evaluar la discriminación, el test de Hosmer-Lemeshow (93) hace referencia a otro aspecto de la validez del modelo, la calibración, que mide el grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada. Esta prueba es el tercer y último método que hemos utilizado para validar el modelo de regresión logística en los varones.

El test consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento (fractura vertebral), y en cada una de las 10 categorías se comparan los valores observados y predichos, tanto para los que tienen el evento como para los que no lo tienen.

Si hay una elevada coincidencia entre los valores observados y esperados (un buen ajuste), el test X^2 que contrasta ambas distribuciones no alcanza la significación estadística, como ocurre en el ejemplo siguiente (Figura 16)

Figura 16: Test de Hosmer-Lemeshow

Contingency table for Hosmer-Lemeshow test

	death = 0		death = 1		Total
	Observed	Expected	Observed	Expected	
1	191	190.731	10	10.269	201
2	182	181.006	21	21.994	203
3	154	157.131	45	41.869	199
4	130	129.905	70	70.095	200
5	90	94.206	110	105.794	200
6	64	58.726	131	136.274	195
7	31	33.495	168	165.505	199
8	24	17.611	180	186.389	204
9	8	7.985	191	191.015	199
10	1	4.204	199	195.796	200

χ^2 test statistic = 6.642 (goodness of fit based on deciles of risk);
degrees of freedom = 8; $P = 0.576$.

Fuente: *Bewick V et al. Statistics review 14: logistic regression. Critical Care. 2005;9:112-8.*

III.9.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL / REGRESIÓN DE COX (MUESTRA DE MUJERES)

En el caso de la muestra apareada de las mujeres, la metodología de validación de la regresión de Cox fue más compleja que la utilizada para el modelo de regresión no condicional de los varones, y se basó en el análisis de los residuos.

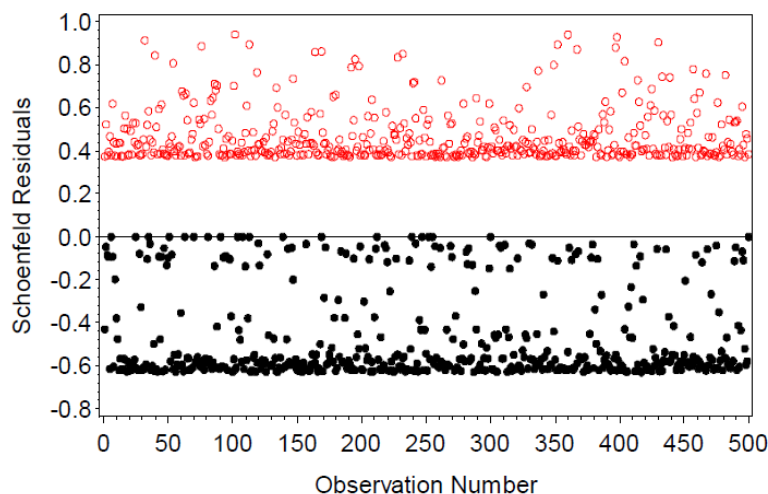
Los residuos son las diferencias existentes entre los valores observados y predichos por el modelo. Se distinguen cuatro tipos de residuos de interés en el modelo de Cox (94), y todos ellos han sido utilizados en el proceso de

validación: los residuos parciales (o de Schoenfeld), los residuos de martingala, los residuos de Cox-Snell, y los residuos de desviación.

Residuos parciales o de Schoenfeld

El modelo de Cox parte del supuesto básico de proporcionalidad de riesgos. Al estudiar la aparición del evento entre expuestos y no expuestos, ha de cumplirse que el cociente de las tasas de riesgo (*hazards ratio*) entre ambos grupos debe ser constante a lo largo del tiempo. Este supuesto puede ser evaluado mediante los residuos parciales de las covariables, o residuos de Schoenfeld, frente a la variable tiempo o a una transformación del mismo. Hay un residuo por cada sujeto y por cada covariable (Figura 17).

Figura 17: Residuos parciales o de Schoenfeld



Fuente: Gillespie B. *Checking assumptions in the Cox Proportional Hazards Regression Model*. Disponible en: <http://www.mwsug.org/proceedings/2006/stats/MWSUG-2006-SD08.pdf>

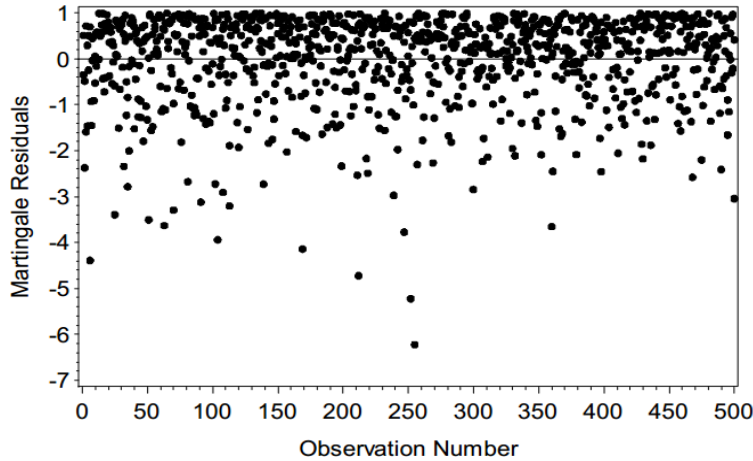
Al mismo tiempo, la gráfica de residuos parciales de cada variable muestra su comportamiento dentro de la ecuación de regresión, y sugiere en ocasiones la conveniencia de una recodificación.

En nuestra investigación, al igual que en el ejemplo (Figura 17), hemos enfrentado los residuos de Schoenfeld de cada variable a la secuencia ordenada de los códigos numéricos de los pacientes. El cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales se asocia, por una lado, a puntos alejados de la línea LOESS *-locally weighted regression smoothing*, técnica de suavización basada en una regresión- y por otro lado, a la no aparición de tendencias.

Residuos martingala

Como es sabido, las variables cuantitativas pueden, al igual que en otros tipos de regresión, introducir un problema de multicolinealidad en la regresión de Cox. Para detectar este efecto se utilizan los residuos martingala, que derivan de los residuos de Cox-Snell, y aparecen en un rango de $-\infty$ a $+1$.

El gráfico de los residuos martingala enfrentados a una variable cuantitativa suele presentar una nube de puntos que, aunque el modelo sea correcto, puede no distribirse de forma simétrica en torno a 0. Suelen ser nubes de puntos asimétricas, con una cola hacia la derecha (Figura 18).

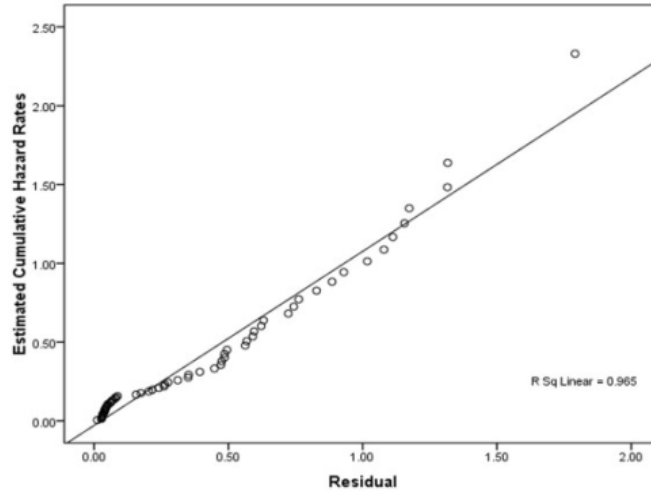
Figura 18: Residuos martingala

Fuente: *Gillespie B. Checking assumptions in the Cox Proportional Hazards Regression Model.* Disponible en: <http://www.mwsug.org/proceedings/2006/stats/MWSUG-2006-SD08.pdf>

Residuos Cox-Snell

Los residuos de Cox-Snell son útiles en la evaluación del grado de ajuste global de modelo de Cox. Si el modelo es correcto y la estimación de los coeficientes B es cercana a los valores reales, estos residuos presentan una distribución exponencial con inicio en el valor 0, y una pendiente de valor 1 (Figura 19)

Figura 19: Residuos de Cox-Snell



Fuente: Sayehmiri K, et al. *Prognostic factors of survival time after hematopoietic stem cell transplant in acute lymphoblastic leukemia patients: Cox proportional hazard versus accelerated failure time models.* *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:74.

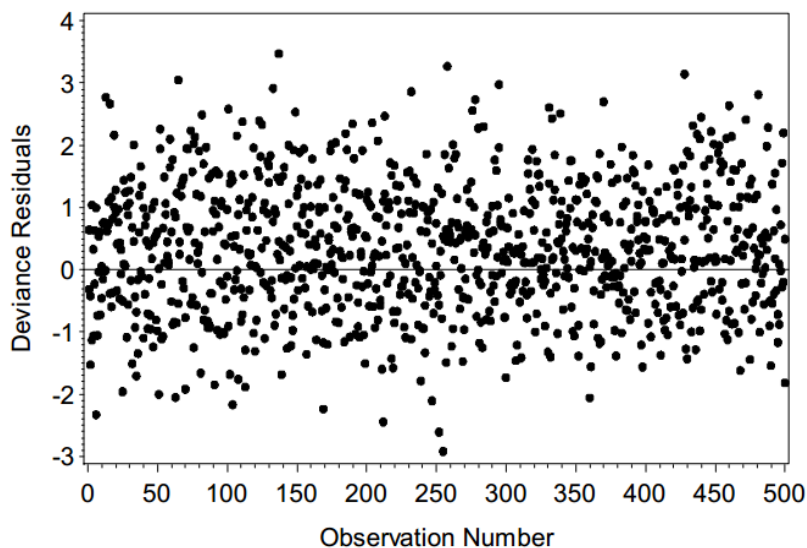
Residuos de desviación

La desviación de un modelo de regresión es el estadístico que se utiliza para cuantificar hasta qué punto el modelo actual estimado se aleja de un modelo teórico que se ajustase perfectamente a nuestros datos (modelo completo o saturado). La desviación del modelo se calcula mediante la fórmula $\text{Desviación} = -2 (\logaritmo L_A - L_S)$, en la cual L_A corresponde a la función de verosimilitud para el modelo actual y L_S , para el modelo saturado. En la hipótesis nula de que los datos no se ajusten al modelo, la desviación se distribuye con una función X^2 con k grados de libertad (siendo k el número de variables del modelo).

Sin embargo, además de esta comprobación global, parece razonable evaluar de forma gráfica el grado de desviación de los datos concretos y detectar la presencia de valores atípicos e influyentes en la estimación del modelo. Para ello se utilizan los residuos de desviación, representándolos en el eje Y frente al número de orden de los pacientes.

Si el modelo es correcto, con un ajuste adecuado, estos residuos se distribuyen de forma simétrica en torno a 0, con un rango de valores que comprende desde $-\infty$ hasta $+\infty$. (idealmente entre ± 1). Los valores negativos son observaciones censuradas o incompletas, y corresponden a los controles. Los casos pueden presentar residuos positivos o negativos (Figura 20)

Figura 20: Residuos de desviación



Fuente: Gillespie B. *Checking assumptions in the Cox Proportional Hazards Regression Model*. Disponible en: <http://www.mwsug.org/proceedings/2006/stats/MWSUG-2006-SD08.pdf>

III.10 CUESTIONES ÉTICAS

El presente estudio realiza comparaciones entre datos para cuyo análisis los pacientes pertenecientes a la Cohorte Camargo dieron su consentimiento informado, el cual se muestra en el Anexo I.

Por otro lado, el Protocolo de estudio de la Cohorte Camargo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica Regional.

Se ha seguido la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica sobre personas, cuidando en especial los aspectos relativos a la confidencialidad de los datos clínicos y analíticos de los participantes.

IV. RESULTADOS: VARONES

IV.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se han analizado 507 varones, con una media de edad de 65±9 años y un rango de 50-92 años. De ellos, 93 presentaban fractura vertebral (casos), mientras que los 414 restantes no presentaban fractura vertebral y actuaron como controles no apareados. Se observaron diferencias significativas entre los casos y los controles respecto a la edad, los valores de DMO en las 3 localizaciones y el antecedente de fractura previa (Tabla 4):

Tabla 4: Características basales de la muestra de varones

VARIABLE	CASOS (N=93)	CONTROLES (N=414)	p
Edad (años) *	67 (8)	64 (9)	0,001
Peso (Kg) ^	80 (11)	81 (10)	NS
Índice de masa corporal (kg/m ²) ^	28 (3)	29 (3)	NS
Perímetro abdominal (cm) ^	102 (9)	102 (9)	NS
Número de cigarrillos/día &	20 (21)	20 (22)	NS
Consumo de tabaco (años) &	36 (24)	33 (21)	NS
Gramos de alcohol/día &	24 (28)	24 (30)	NS
Consumo de alcohol (años) &	40 (20)	40 (20)	NS
DMO en columna lumbar (gr/cm ²) ^	0,973 (0,2)	1,034 (0,1)	0,001
DMO en cuello femoral (gr/cm ²) ^	0,782 (0,2)	0,820 (0,1)	0,014
DMO en cadera total (gr/cm ²) ^	0,950 (0,1)	0,985 (0,1)	0,015
Consumo de tabaco; n (%) =	54 (58)	253 (61)	NS
Consumo de alcohol; n (%) =	55 (59)	249 (60)	NS
Fractura previa (>40 años de edad); n (%) =	23 (25)	61 (15)	0,017
Ejercicio de ≤3 horas/semana; n (%) =	33 (35)	125 (30)	NS
Uso de tiazidas; n (%) =	24 (26)	104 (25)	NS

Las variables cuantitativas se expresan como media (DS) o mediana (rango intercuartílico), en función de su distribución en la población estudiada.

* Test U de Mann-Whitney; ^ test t de Student; & test de la mediana; = test Chi-cuadrado. NS: No significativo

IV.1.1 OSTEOFITOSIS

Osteofitosis torácica

De los 507 varones, 225 de ellos (44,3%) presentaron osteofitosis torácica, con una media de 3,5 (1,7) vértebras afectadas. La circunstancia más frecuente fue la observación de 2 ó 3 vértebras con osteofitosis (25,7% y 28,4% de los 225 sujetos, respectivamente).

La media del número de vértebras con osteofitosis en los casos fue de 2,16 (2,2), mientras que en los controles fue de 1,41 (2), con un valor $p=0,001$. En cuanto a la gravedad, se observaron asimismo diferencias significativas entre los casos y los controles, con una mayor prevalencia de formas ligeras, moderadas y graves en el grupo de los casos ($p=0,005$) (Tabla 5)

Tabla 5: Grado de osteofitosis torácica en los casos y en los controles

Grado de osteofitosis torácica	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	24 (25,8)	85 (20,5)
Grado 2 (moderada)	14 (15,1)	39 (9,4)
Grado 3 (grave)	18 (19,4)	45 (10,9)

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

Osteofitosis lumbar

288 sujetos (56,8%) presentaron osteofitosis lumbar, con una media de 2,80 (1,2) vértebras afectadas. De forma similar a la columna torácica, la circunstancia más frecuente fue la observación de 2 ó 3 vértebras con osteofitosis (29,8% y 27,7% de los 288 sujetos, respectivamente).

La media del número de vértebras con osteofitosis en los casos fue de 1,63 (1,7), frente a 1,6 (1,6) en los controles, diferencia que no fue significativa ($p=0,80$). Tampoco hubo diferencias significativas entre los casos y los controles, en cuanto a la gravedad de la osteofitosis lumbar ($p=0,23$) (Tabla 6)

Tabla 6: Grado de osteofitosis lumbar en los casos y en los controles

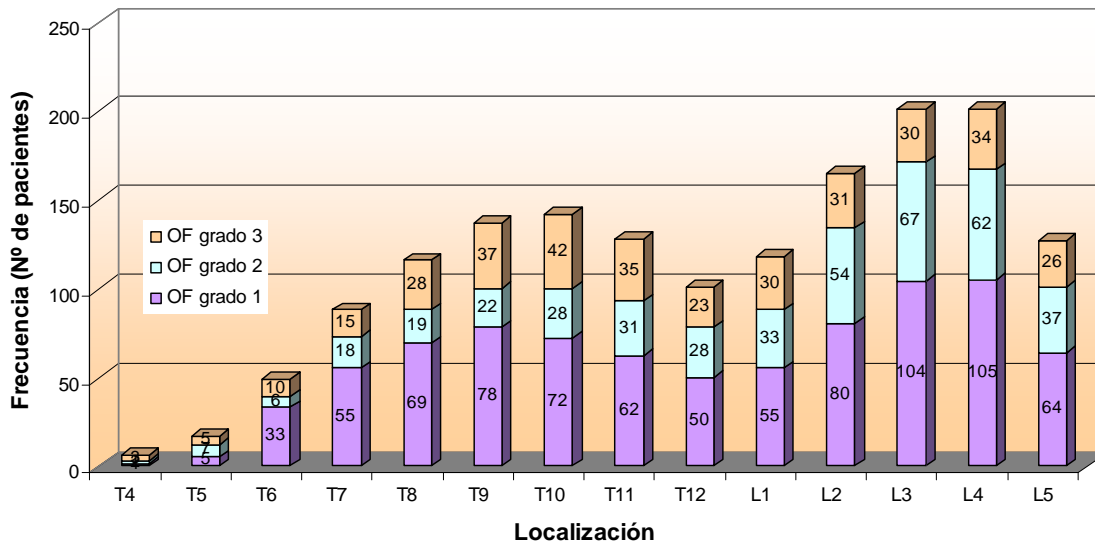
Grado de osteofitosis lumbar	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	14 (15,1)	96 (23,2)
Grado 2 (moderada)	22 (23,7)	74 (17,9)
Grado 3 (grave)	18 (19,4)	65 (15,7)

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

Distribución de la osteofitosis en la columna vertebral

La distribución de la osteofitosis a lo largo del raquis en la muestra global presentó un pico de frecuencia en la zona torácica media (vértebras T9-T10), un descenso en dicha frecuencia que finalizaba en T12, y un segundo incremento hasta llegar a la frecuencia máxima en el segmento lumbar L2 a L4 (Figura 21)

Figura 21: Distribución de la osteofitosis en los varones



En resumen, el grupo de varones con fractura vertebral mostró un número significativamente mayor de vértebras torácicas con osteofitosis, así como de formas más graves. La distribución en la muestra global mostró un patrón bifásico, con dos picos de frecuencia (en T9-T10 y en L3-L4) y, entre ambos, una relativa preservación de la vértebra T12.

IV.1.2 DISMINUCIÓN DEL ESPACIO INTERVERTEBRAL

DEI en la columna torácica

224 varones (44,1% del total) presentaron alguna DEI, con una media de 2,81 (1,4) espacios intervertebrales afectados. La circunstancia más frecuente fue la observación de 2 ó 3 espacios intervertebrales afectados (28,5% y 25% de los 224 sujetos, respectivamente).

La media de la DEI en los casos fue de 2,02 (1,9), mientras que en los controles fue de 1,41 (1,6), $p < 0,0001$. Se objetivaron asimismo diferencias significativas entre los casos y los controles, con una mayor prevalencia tanto de formas ligeras, como moderadas y graves ($p < 0,0001$) (Tabla 7).

Tabla 7: Grado de disminución del espacio intervertebral en la columna torácica, en los casos y en los controles

Grado de DEI torácica	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	30 (32,3)	130 (31,4)
Grado 2 (moderada)	28 (30,1)	30 (7,2)
Grado 3 (grave)	2 (2,2)	3 (0,7)

DEI: Disminución del espacio intervertebral

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

DEI en la columna lumbar

En el caso de la columna lumbar, 320 sujetos (63,1%) presentaron alguna DEI, con una media de 2,30 (1,1), mientras que lo más frecuente fue la observación de 1 ó 2 espacios intervertebrales afectados (26,5% y 35% de los 320 sujetos, respectivamente).

La media del número de DEI en los casos fue de 1,65 (1,4), frente a 1,41 (1,4) en los controles ($p = 0,09$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los casos y los controles, en cuanto a la gravedad de la DEI lumbar ($p = 0,38$) (Tabla 8)

Tabla 8: Grado de disminución del espacio intervertebral en la columna lumbar, en los casos y en los controles

Grado de DEI lumbar	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	29 (31,2)	121 (29,2)
Grado 2 (moderada)	19 (20,4)	78 (18,8)
Grado 3 (grave)	17 (18,3)	55 (13,3)

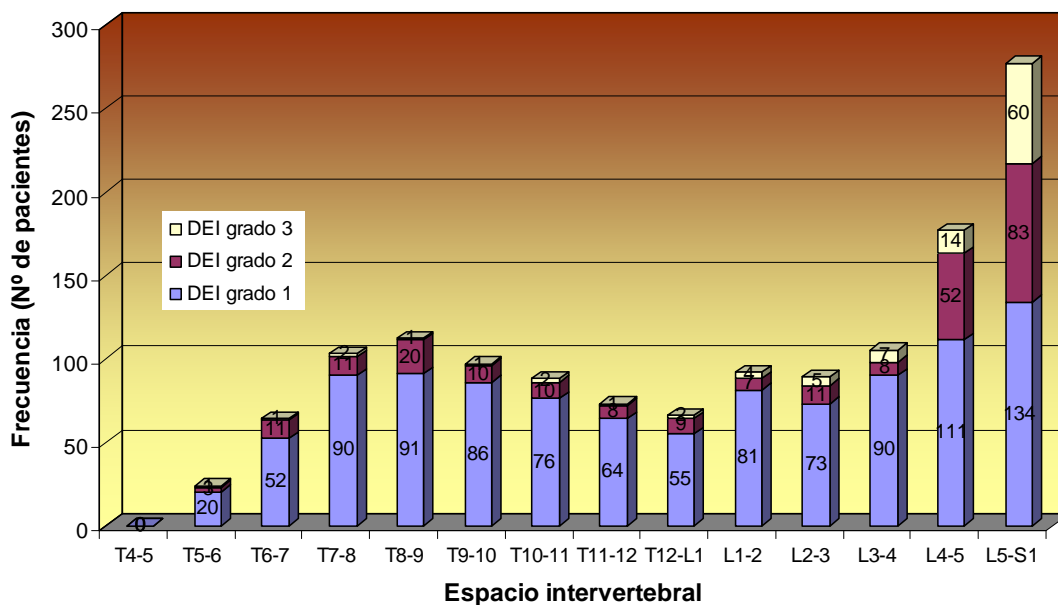
DEI: Disminución del espacio intervertebral

** N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.*

Distribución de la DEI en la columna vertebral

Al analizar la distribución de la DEI a lo largo del raquis, se observó una mayor frecuencia en la región torácica media (espacios T7-8, T8-9, T9-10), un descenso progresivo que concluía en el espacio T12-L1, y un segundo pico de frecuencia, donde se alcanzó la frecuencia máxima, en los espacios L4-5 y L5-S1 (Figura 22)

Figura 22: Disminución del espacio intervertebral: distribución en los varones



DEI: Disminución del espacio intervertebral

En resumen, al igual que ocurría con la osteofitosis, entre los casos y los controles hubo diferencias significativas en cuanto al número de DEI y a su gravedad, aunque estas diferencias sólo se observaron en la columna torácica. La distribución de la DEI mostró un patrón bifásico, similar al de la osteofitosis, cuyo segundo pico de frecuencia, a diferencia de la osteofitosis, se localizó en los espacios L4-L5 y L5-S1.

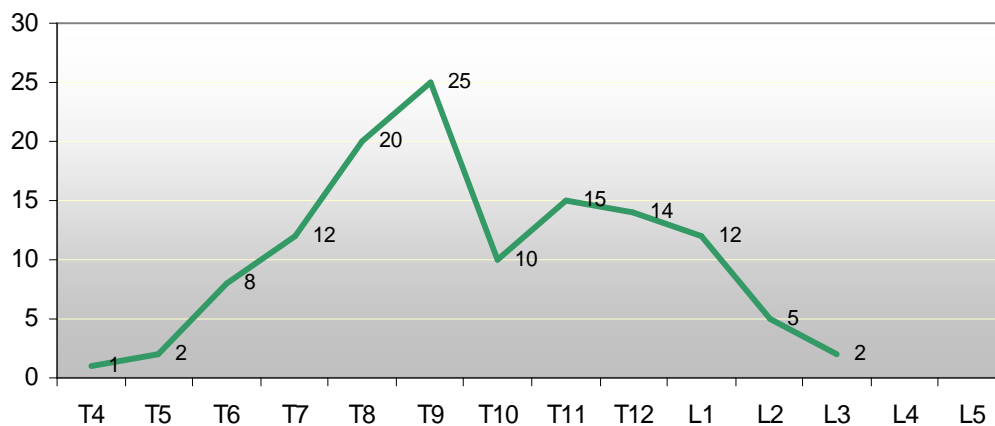
IV.1.3 FRACTURA VERTEBRAL

De los 507 varones, 93 presentaron al menos una fractura vertebral, lo que supone una prevalencia de fractura vertebral del 18,3%. Por otro lado, se ha observado un total de 126 fracturas vertebrales, lo que supone una media de 1,35 (0,7) fracturas en los pacientes afectados.

Los 93 pacientes y las 126 fracturas vertebrales se distribuyeron de la siguiente forma: 70 pacientes (13,8%) presentaron 1 fractura, 16 pacientes (3,2%) 2 fracturas, 5 (1%) 3 fracturas, 1 sujeto (0,2%) 4 fracturas y otro sujeto (0,2%) presentó 5 fracturas.

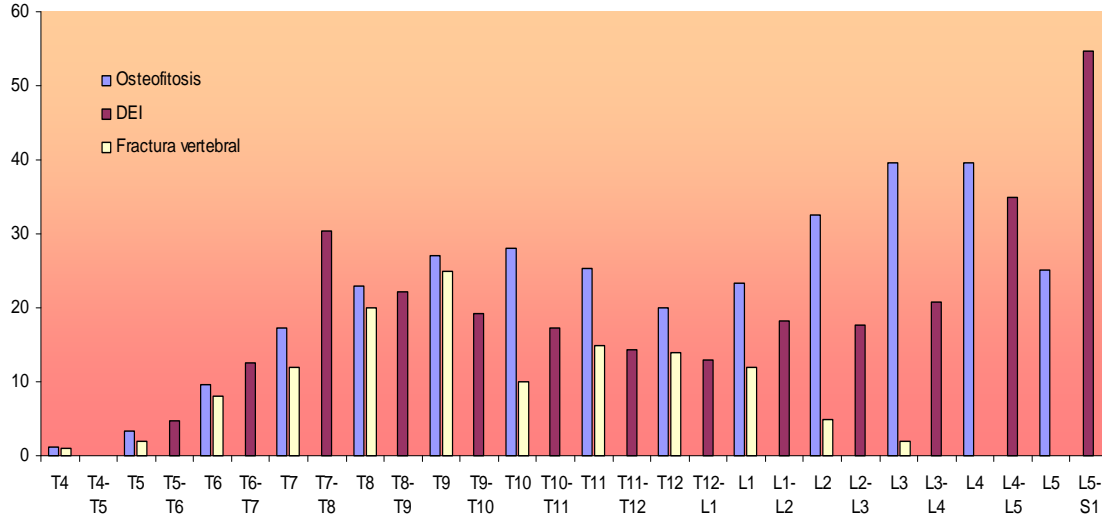
En el caso de los pacientes con varias fracturas vertebrales, aquella que se asoció con la mayor gravedad según la escala de Genant, fue la que clasificó al sujeto. De esta forma, los 93 sujetos con al menos una fractura se distribuyeron en 65 pacientes (69,8%) con fracturas de grado 1, 23 sujetos (24,7%) con fracturas de grado 2 y los 5 pacientes restantes (5,3%), con fracturas de grado 3.

La Figura 23 muestra la localización y la frecuencia de presentación de la fractura vertebral en los varones. Las mayores frecuencias correspondieron al segmento medio de la columna torácica (T8 y T9) y a la charnela dorso-lumbar (T11-L1). Estas 5 vértebras fueron el asiento del 68,2% de todas las fracturas vertebrales observadas.

Figura 23: Distribución de las fracturas vertebrales en los varones

Si a lo largo de la columna vertebral representamos la osteofitosis y la DEI en forma de porcentaje de pacientes afectados y añadimos las fracturas vertebrales en números absolutos, obtenemos un gráfico (Figura 24) que muestra que en un segmento vertebral muy definido -la zona torácica media- hay una superposición del primer pico de frecuencia de las tres distribuciones. En la columna lumbar se aprecian los importantes picos de frecuencia de la osteofitosis (zona media) y de la DEI (zona distal), junto a una desaparición de las fracturas vertebrales.

Figura 24: Distribución de la osteofitosis, la disminución del espacio intervertebral y las fracturas vertebrales en los varones



DEI: Disminución del espacio intervertebral
Osteofitosis y DEI, expresadas en porcentaje de pacientes.
Fractura vertebral, expresada en números absolutos.

IV.2 ANALISIS BIVARIANTE

IV.2.1 ESPONDILOARTROSIS Y FRACTURA VERTEBRAL

Columna toracolumbar: datos generales

Al comparar los pacientes con y sin cambios artrósicos en la columna respecto a la presencia de fractura vertebral, hemos observado una OR cruda de 2,76 (IC95% 1,66-4,59) y de 1,61 (IC95% 0,94-2,76), para la artrosis torácica y la artrosis lumbar, respectivamente. La asociación fue significativa en el caso de la artrosis torácica ($p < 0,0001$) y no lo fue en el caso de la

artrosis lumbar ($p=0,07$), si bien mostró una tendencia hacia la significación estadística.

Además, el riesgo de fractura vertebral prevalente se incrementó en función de la gravedad de la artrosis torácica: para las formas leves, la OR fue de 2,05 (IC95% 1,13-3,71, $p=0,01$), mientras que para la artrosis torácica moderada o grave, la OR fue de 3,65 (IC95% 2,07-6,44, $p<0,0001$).

Osteofitosis y disminución del espacio intervertebral: relación con la fractura vertebral

Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral en los varones del estudio

ESPONDILOARTROSIS		OR cruda (IC 95%)	Coefficiente Rho-Spearman
COLUMNA TORACICA	Artrosis torácica	2,76 (1,66-4,59) **	-
	Osteofitosis torácica	2,19 (1,38-3,47) **	0,147 **
	DEI torácica	2,80 (1,75-4,47) **	0,225 **
COLUMNA LUMBAR	Artrosis lumbar	1,61 (0,94-2,76)	-
	Osteofitosis lumbar	1,05 (0,66-1,66)	0,013
	DEI lumbar	1,46 (0,9-2,37)	0,07

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. DEI: Disminución del espacio intervertebral.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Se puede comprobar que tanto la osteofitosis como la DEI se asociaron significativamente con la fractura vertebral cuando se detectaron en la columna torácica pero no en la columna lumbar. Adicionalmente, el análisis mediante el coeficiente Rho mostró que el número de fracturas vertebrales se correlacionaba de forma significativa con el número de vértebras con osteofitosis y con el número de DEI, asimismo a nivel de la columna torácica.

IV.2.2 ASOCIACIÓN DEL RESTO DE VARIABLES CON LA FRACTURA VERTEBRAL

La edad se correlacionó significativamente con el número de fracturas vertebrales (con un valor de Rho-Spearman de 0,141, $p < 0,01$).

Se observaron asimismo correlaciones significativas, en este caso de signo negativo, entre el número de fracturas vertebrales y la DMO en columna lumbar (valor Rho de -0,167, $p < 0,01$), la DMO en cuello femoral (valor Rho de -0,117, $p < 0,01$), y la DMO en cadera total (valor Rho de -0,116, $p < 0,01$).

El antecedente de fractura previa también se asoció a un riesgo incrementado de fractura vertebral, con un valor OR de 1,90 (IC95% 1,10-3,27, $p = 0,02$).

Por el contrario, no hemos observado dicha asociación en el resto de variables (peso, IMC, perímetro abdominal, consumo de tabaco, consumo de alcohol, ejercicio físico o el uso de tiazidas).

IV.2.3 RELACIÓN DE LA ESPONDILOARTROSIS Y OTRAS COVARIABLES, CON LA DMO

Se ha explorado de forma particular la variable DMO, por su posible actuación como variable intermedia entre alguna de las variables independientes incluidas en el estudio, y la fractura vertebral.

La Tabla 10 muestra la correlación entre las variables subrogadas de espondiloartrosis y la DMO en las tres localizaciones estudiadas. En términos generales, las correlaciones más fuertes de la osteofitosis y la DEI, expresadas mediante los valores de Rho, se observaron con la medición de DMO en la columna lumbar.

Tabla 10: Correlaciones entre la espondiloartrosis y la DMO, en los varones

Variable	DMO columna lumbar	DMO cuello femoral	DMO cadera total
Osteofitosis torácica	0,182 *	0,077	0,117 *
Osteofitosis lumbar	0,306 *	0,031	0,072
DEI en la columna torácica	0,041	0,015	- 0,037
DEI en la columna lumbar	0,177 *	- 0,009	0,011

DEI: Disminución del espacio intervertebral; DMO: Densidad mineral ósea.

** p<0,01*

La Tabla 11 resume las asociaciones significativas observadas entre el resto de variables y la DMO:

Tabla 11: Variables asociadas de forma significativa con la DMO, en la muestra de varones

<i>Consumo de alcohol y mayor DMO en cuello femoral</i>
<i>Fractura previa y valores menores de DMO en las 3 localizaciones</i>
<i>Peso, IMC y perímetro abdominal y aumento de la DMO en las 3 localizaciones</i>
Correlaciones inversas:
<i>Edad y DMO en cadera total</i>
<i>Años de tabaquismo y DMO en cadera total</i>

IV.3 ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Se han estudiado las dos variables subrogadas de espondiloartrosis que mostraron una asociación significativa con la fractura vertebral en el análisis bivalente (la osteofitosis y la DEI torácicas), estratificando por el resto de variables independientes consideradas.

Como ya se comentó en el apartado de Metodología, para la constitución de los estratos, en el caso de variables cuantitativas, se ha establecido como punto de corte la mediana de las observaciones. Por otro lado, se ha escogido $\pm 10\%$ como dintel de cambio en la OR ajustada respecto a la OR cruda, para designar una variable como confusora.

De acuerdo con ello, en las dos tablas siguientes (Tablas 12 y 13) se resume el análisis estratificado realizado, así como la influencia concreta que cada una de las covariables ejercía sobre la relación en estudio.

Tabla 12: Análisis de la relación entre la osteofitosis torácica y la fractura vertebral, en los diferentes estratos

VARIABLE	OSTEOFITOSIS TORACICA Y FRACTURA VERTEBRAL				
	ESTRATO	OR CRUDA (IC 95%)	OR AJUSTADA * (IC 95%)	p	EFFECTO SOBRE LA RELACION
DEI torácica	No DEI	1,44 (0,65-3,21)	1,50 (0,89-2,52)	0,12	Confusora
	Cualquier grado de DEI torácica	1,53 (0,77-3,04)			
Edad	≤ 64 años	2,47 (1,26-4,87)	2,09 (1,31-3,32)	0,002	Modificadora de efecto
	> 64 años	1,81 (0,96-3,40)			
Fractura previa	No	2,10 (1,24-3,54)	2,23 (1,40-3,53)	0,001	Modificadora de efecto
	Fractura previa	2,75 (1,02-7,40)			
Consumo de tabaco	Nunca	1,64 (0,81-3,35)	2,17 (1,37-3,43)	0,001	Modificadora de efecto
	Pasado o actual	2,65 (1,45-4,86)			
Consumo de alcohol	Nunca	3,79 (1,78-8,05)	2,17 (1,38-3,44)	0,001	Modificadora de efecto
	Pasado o actual	1,54 (0,85-2,77)			
Ejercicio físico	≤ 3 horas/sem	1,30 (0,60-2,82)	2,17 (1,37-3,43)	0,001	Modificadora de efecto
	> 3 horas/sem	2,89 (1,61-5,17)			
Consumo de tiazidas	Nunca	2,26 (1,32-3,86)	2,20 (1,39-3,49)	0,001	No actúa sobre la relación
	Pasado o actual	2,05 (0,83-5,03)			
Peso	≤ 80 kg	2,56 (1,38-4,76)	2,20 (1,38-3,49)	0,001	Modificadora de efecto
	> 80 kg	1,81 (0,90-3,63)			
Índice de masa corporal	≤ 28,46 kg/m ²	2,17 (1,16-4,06)	2,24 (1,41-3,55)	0,001	No actúa sobre la relación
	> 28,46 kg/m ²	2,32 (1,17-4,69)			
Perímetro abdominal	≤ 102 cm	4,25 (2,09-8,61)	2,12 (1,35-3,35)	0,001	Modificadora de efecto
	> 102 cm	1,26 (0,68-2,33)			
DMO en columna lumbar	DMO _{CL} ≤ 1,01	2,90 (1,61-5,22)	2,69 (1,67-4,36)	<0,0001	Confusora y modificadora de efecto
	DMO _{CL} > 1,01	2,37 (1,04-5,40)			
DMO en cuello femoral	DMO _{CF} ≤ 0,80	2,10 (1,13-3,89)	2,25 (1,42-3,58)	0,001	Modificadora de efecto
	DMO _{CF} > 0,80	2,47 (1,22-4,97)			
DMO en cadera total	DMO _{CADT} ≤ 0,96	2,35 (1,26-4,38)	2,37 (1,47-3,78)	<0,0001	No actúa sobre la relación
	DMO _{CADT} > 0,96	2,39 (1,18-4,86)			

DEI: Disminución del espacio intervertebral; IC: intervalo de confianza; DMO: densidad mineral ósea; OR: odds ratio.

* Mantel-Haenszel

Tabla 13: Análisis de la relación entre la disminución del espacio intervertebral en la columna torácica y la fractura vertebral, en los diferentes estratos

VARIABLE	DISMINUCION DEL ESPACIO INTERVERTEBRAL EN LA COLUMNA TORACICA Y FRACTURA VERTEBRAL				
	ESTRATO	OR CRUDA (IC 95%)	OR AJUSTADA * (IC 95%)	p	EFFECTO SOBRE LA RELACION
Osteofitosis torácica	No osteofitosis	2,25 (1,08-4,69)	2,33 (1,37-3,96)	0,002	Confusora
	Cualquier grado de osteofitosis torácica	2,40 (1,13-5,10)			
Edad	≤ 64 años	3,60 (1,80-7,18)	2,69 (1,63-4,17)	<0,0001	Modificadora de efecto
	> 64 años	1,99 (1,05-3,80)			
Fractura previa	No	2,73 (1,60-4,64)	2,72 (1,70-4,36)	<0,0001	No actúa sobre la relación
	Fractura previa	2,69 (0,97-7,47)			
Consumo de tabaco	Nunca	3,67 (1,68-8,04)	2,80 (1,75-4,49)	<0,0001	Modificadora de efecto
	Pasado o actual	2,35 (1,29-4,28)			
Consumo de alcohol	Nunca	3,09 (1,45-6,54)	2,80 (1,75-4,47)	<0,0001	Modificadora de efecto
	Pasado o actual	2,62 (1,43-4,78)			
Ejercicio físico	≤ 3 horas/sem	2,08 (0,94-4,60)	2,75 (1,72-4,39)	<0,0001	Modificadora de efecto
	> 3 horas/sem	3,20 (1,79-5,73)			
Consumo de tiazidas	Nunca	4,46 (2,50-7,94)	2,73 (1,71-4,34)	<0,0001	Modificadora de efecto
	Pasado o actual	0,83 (0,33-2,04)			
Peso	≤ 80 kg	4,06 (2,11-7,79)	2,81 (1,76-4,50)	<0,0001	Modificadora de efecto
	> 80 kg	1,84 (0,92-3,67)			
Indice de masa corporal	≤ 28,46 kg/m ²	3,45 (1,80-6,63)	2,82 (1,76-4,50)	<0,0001	Modificadora de efecto
	> 28,46 kg/m ²	2,26 (1,15-4,46)			
Perímetro abdominal	≤ 102 cm	9,24 (4,04-21,10)	2,64 (1,67-4,17)	<0,0001	Modificadora de efecto
	> 102 cm	1,18 (0,64-2,18)			
DMO en columna lumbar	DMO _{CL} ≤ 1,01	3,09 (1,71-5,59)	3,07 (1,90-4,97)	<0,0001	Confusora
	DMO _{CL} > 1,01	3,04 (1,33-6,92)			
DMO en cuello femoral	DMO _{CF} ≤ 0,80	1,83 (0,99-3,40)	2,78 (1,73-4,45)	<0,0001	Modificadora de efecto
	DMO _{CF} > 0,80	4,97 (2,31-10,69)			
DMO en cadera total	DMO _{CADT} ≤ 0,96	2,04 (1,09-3,81)	2,81 (1,76-4,51)	<0,0001	Modificadora de efecto
	DMO _{CADT} > 0,96	4,29 (2,04-9,01)			

IC: intervalo de confianza; DMO: densidad mineral ósea; OR: odds ratio.
* Mantel-Haenszel

Como se puede apreciar, la relación entre la osteofitosis torácica y la fractura vertebral estaba sesgada por dos variables (la DEI torácica y la DMO en columna lumbar). Además, sufría una modificación de efecto por el resto de variables, exceptuando el consumo de tiazidas, el IMC y la DMO en cadera total, las cuales no mostraron ninguna influencia sobre la relación.

Por otro lado, la relación entre la DEI torácica y la fractura vertebral estaba sesgada por la osteofitosis torácica y la DMO en columna lumbar, y sufría una modificación de efecto por las variables restantes, con excepción en este caso de la fractura previa, que no actuaba sobre la relación.

Los resultados del análisis estratificado resaltaron, como cabía esperar, la fuerte interrelación que presentaban entre sí la osteofitosis y la DEI torácicas, así como la notable influencia que ejercía la DMO en columna lumbar sobre la relación entre la artrosis torácica y la fractura vertebral.

De acuerdo con estos resultados, era obligada la inclusión de estas tres variables en la ecuación de regresión.

IV.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: ELABORACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Una vez exploradas las relaciones bivariantes y conocidas las variables que actuaban como confusoras y/o modificadoras de efecto, la última fase del análisis fue la construcción de un modelo de regresión logística binaria multivariante.

Dada la especial importancia que hemos concedido a esta fase, se describe a continuación el proceso detallado de elaboración del modelo, así como las decisiones sobre los ajustes que se fueron adoptando en cada momento.

El modelo de regresión inicial

El proceso se inició con la elaboración de un modelo inicial (Tabla 14), que incluía las 7 variables que habían mostrado una asociación positiva con la fractura vertebral en el análisis bivariante. De ellas, la osteofitosis torácica, la DEI torácica y la DMO en columna lumbar actuaban además como variables confusoras, según había demostrado el análisis estratificado.

Tabla 14: Regresión logística para la fractura vertebral en los varones:
Modelo 1 (inicial)

VARIABLE	Coefficiente B	OR ajustada	IC 95%	p
Osteofitosis torácica	0,668	1,95	1,13-3,36	0,017
DEI torácica	0,776	2,17	1,27-3,71	0,005
Edad	0,397	1,48	0,91-2,41	NS
Fractura previa	0,303	1,35	0,73-2,48	NS
DMO en columna lumbar	-1,15	0,31	0,17-0,56	0,0001
DMO en cuello femoral	0,103	1,10	0,58-2,09	NS
DMO en cadera total	-0,05	0,94	0,50-1,77	NS

DEI: disminución del espacio intervertebral; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

Reducción de la colinealidad: eliminación de la DMO en cuello femoral

El primer ajuste pretendió reducir la colinealidad, pues es sabido que una fuerte relación lineal entre algunas variables de la ecuación puede afectar a los coeficientes B de regresión o a los intervalos de confianza. Para ello se observaron las correlaciones existentes entre las variables incluidas, y se comprobó que había dos correlaciones que podían ocasionar un problema de colinealidad.

Una de ellas, por otra parte esperable, era la existente entre la osteofitosis y la DEI torácicas. Según la matriz de correlaciones asociada al modelo, dicha correlación mostró un coeficiente de 0,39. Sin embargo, ambas variables debían permanecer en la ecuación de regresión, tanto por ser integrantes de la comparación principal (la espondiloartrosis y la fractura vertebral), como por ser confusoras la una respecto a la otra.

Otra correlación significativa, más fuerte que la anterior, era la existente entre la DMO en cuello femoral y la DMO en cadera total, con un coeficiente de correlación de 0,53. Ninguna de las dos actuaba como confusora en la relación principal, lo cual permitía eliminar cualquiera de ambas, y la decisión final fue la eliminación de la DMO en cuello femoral. Tras su eliminación, los coeficientes B de las variables que permanecieron en el modelo, las OR y su significación estadística asociada, se mantuvieron con valores similares.

Exploración de las variables de interacción

La exploración de las variables de interacción o modificadoras de efecto, según el análisis estratificado, motivó un nuevo ajuste en el modelo.

En un primer momento, se elaboró un modelo paralelo con todas las variables multiplicativas, seleccionando los pares que mostraban una asociación significativa con la fractura vertebral. Posteriormente, se analizó la matriz de correlaciones para descubrir problemas de colinealidad; así, se observó que las variables “alcohol x osteofitosis torácica” y “alcohol x DEI torácica” presentaban una correlación inaceptable ($r=0,68$). La decisión adoptada fue la eliminación de “alcohol x osteofitosis torácica” por tener un menor valor del coeficiente de Wald.

Los 5 pares restantes pasaron a formar parte del modelo inicial. Y siguiendo el principio jerárquico, se incorporaron asimismo: Consumo de tabaco, consumo de alcohol, perímetro abdominal, consumo de tiazidas e IMC.

Tercer ajuste: eliminación de la variable Consumo de tiazidas

El tercer ajuste se realizó sobre el modelo de regresión ampliado. Dicho modelo presentaba dos anomalías muy llamativas, que hacían referencia a la DEI torácica y al Consumo de tiazidas.

En el caso de la variable DEI torácica, la OR ajustada mostraba en ese momento un valor anormalmente elevado (7,59), con un intervalo de confianza al 95% muy amplio (2,47-23,32). El fuerte incremento en la OR y la disminución en la precisión respecto al modelo anterior sugerían de nuevo un efecto subyacente de multicolinealidad. De hecho, el análisis mostró unas correlaciones muy fuertes en los siguientes pares:

- “Osteofitosis torácica” / “tabaco x osteofitosis torácica” ($r=0,72$)
- “DEI torácica” / “alcohol x DEI torácica” ($r=0,53$)
- “DEI torácica” / “perímetro abdominal x DEI torácica” ($r=0,42$)

- “IMC” / “IMC x DEI torácica” ($r=0,63$)
- “DEI torácica” / “IMC x DEI torácica” ($r=0,48$)

La decisión que se tomó fue eliminar los cinco términos multiplicativos.

Al eliminar estas 5 variables multiplicativas, el modelo resultante no presentó desajustes en cuanto a los intervalos de confianza, y los coeficientes de correlación mostraron unos valores reducidos y tolerables.

También llamó la atención el valor de la OR ajustada que adoptaba la variable “Consumo de tiazidas”. En el análisis bivariante se había observado que el consumo de estos fármacos se asociaba a unos valores medios más elevados de DMO en las 3 localizaciones, si bien las diferencias no fueron significativas. Aunque no se pudo demostrar un efecto protector del consumo de tiazidas respecto a la fractura vertebral (OR cruda=1,03 [IC95% 0,62-1,73], $p=0,89$), los resultados parecían congruentes con el conocimiento actual.

Sin embargo, en este último modelo, dicha variable presentaba un resultado anómalo, contrario al conocimiento actual, ya que el valor de la OR ajustada (OR=2,5 [IC95% 1,13-5,51], $p=0,023$) sugería un significativo riesgo de fractura vertebral asociado al consumo de tiazidas. Por la alta probabilidad de que se tratase de una asociación espuria motivada por un fenómeno de confusión oculto, se realizó como último ajuste la eliminación de la variable “Consumo de tiazidas”.

El modelo final

Con este último ajuste se llegó a un modelo final (Tabla 15), que fue analizado para su validación definitiva.

Tabla 15: Regresión logística para la fractura vertebral en los varones:
Modelo 2 (final)

VARIABLE	Coefficiente B	OR ajustada	IC 95%	p
Osteofitosis torácica	0,610	1,84	1,05-3,17	0,030
DEI torácica	0,928	2,52	1,43-4,46	0,001
Edad	0,418	1,51	0,92-2,48	0,09
Fractura previa	0,309	1,36	0,74-2,50	0,32
Perímetro abdominal	0,245	1,27	0,73-2,21	0,38
Consumo de alcohol	0,017	1,01	0,61-1,68	0,94
Consumo de tabaco	-0,009	0,99	0,59-1,64	0,97
DMO en cadera total	0,029	1,02	0,59-1,77	0,91
DMO en columna lumbar	-1,122	0,32	0,18-0,56	0,0001
Índice de masa corporal	-0,292	0,74	0,43-1,29	0,29
Consumo de tiazidas x DEI torácica	-0,643	0,52	0,23-1,17	0,11

DEI: disminución del espacio intervertebral; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Según estos resultados, el análisis multivariante confirmaba los resultados observados en el bivariante: En los varones, la osteofitosis torácica (con una OR de 1,84, IC95% 1,05-3,17, $p=0,03$), y la DEI torácica (con una OR de 2,52, IC95% 1,43-4,46, $p=0,001$) se asociaron de forma independiente a un riesgo incrementado de fractura vertebral prevalente. Este incremento del riesgo se mantuvo tras ajustar por la edad, la DMO, la presencia de una fractura previa, y por el resto de variables incluidas en la ecuación de regresión.

En sentido contrario, la DMO en columna lumbar presentó un fuerte efecto protector frente a la fractura vertebral, con el mayor coeficiente de regresión y una OR de valor 0,32 (IC95% 0,18-0,56, $p=0,0001$)

IV.5 VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

A lo largo del proceso de elaboración del modelo se verificaba continuamente que no se violaban los supuestos de la regresión. Sin embargo, era necesario conocer el grado de ajuste global que aportaba la ecuación, y para ello se ha recurrido a los métodos habituales de validación de una regresión logística no condicional.

Dichos métodos son la Tabla de clasificación, la curva ROC y el test de Hosmer-Lemeshow, cuyas bases teóricas fueron comentadas en el apartado de Metodología.

IV.5.1 LA TABLA DE CLASIFICACIÓN

Cabe recordar que, en este método, el punto de corte se asocia a una probabilidad pronosticada de aparición del evento según la ecuación de regresión, y clasifica a los sujetos en cuanto a su pronóstico en una u otra categoría (fractura, no fractura).

Con el punto de corte arbitrario de 0,5, el modelo de regresión clasificó a 407 sujetos como “sin fractura vertebral”. Dado que el total observado de pacientes sin fractura vertebral fue 414, ello supuso un 98,3% de aciertos (en un símil de prueba diagnóstica, la especificidad) (Tabla 16).

Tabla 16: Tabla de clasificación

Observado			Pronosticado		
			Fractura vertebral		Porcentaje correcto
			No FV	1 ó más FV	
Paso 1	Fractura vertebral	No FV	407	7	98,3
		1 ó más FV	87	6	6,5
	Porcentaje global				81,5

Punto de corte: 0,5

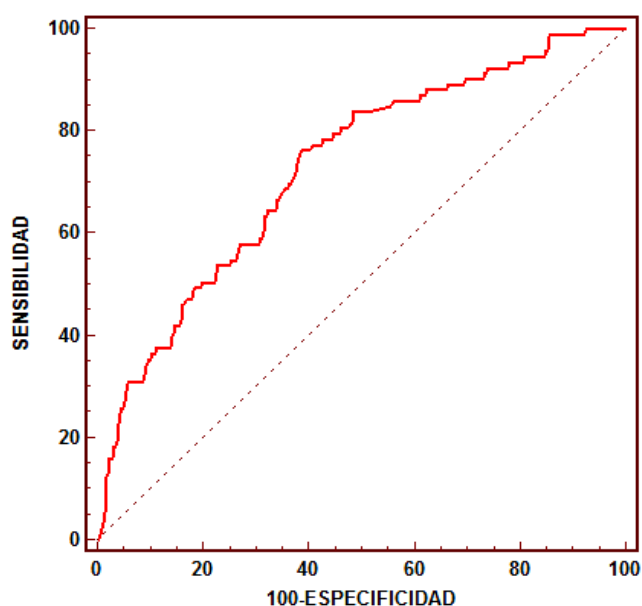
Por otro lado, de las 93 personas con fractura vertebral, 6 fueron pronosticados como tales, lo que supuso un 6,5% de aciertos (continuando con el símil de la prueba diagnóstica, la sensibilidad).

Al variar el punto de corte, varían en sentido contrario la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, se mantiene constante el porcentaje global de aciertos o de sujetos clasificados correctamente por el modelo de regresión. Dicho porcentaje, que en nuestro caso fue de 81,5%, puede considerarse aceptable.

IV.5.2 CURVA ROC Y ÁREA BAJO LA CURVA

La curva ROC asociada al modelo final de regresión se muestra en la Figura 25.

Figura 25: Curva ROC asociada al modelo de regresión logística (muestra de varones)



El punto de corte donde el modelo presentó la mayor exactitud, o los valores conjuntamente más elevados de sensibilidad y especificidad, fue 0,168. Por lo tanto, la ecuación de regresión presentó su máxima capacidad discriminadora, entre sujetos con y sin fractura vertebral, ante una probabilidad estimada de fractura vertebral de 16,8% en la población de estudio. En este punto de corte, el modelo alcanzaba una sensibilidad y una especificidad de 76,3% y 61,1%, respectivamente.

La Tabla 17 muestra una relación de pares S/E asociados a la curva ROC del modelo de regresión. Como se ha comentado, dichos pares S/E tienen una relación directa con el punto de corte seleccionado, y el primer par, en concreto, son los valores que aparecen en el anterior método de validación, la Tabla de clasificación.

Tabla 17: Pares sensibilidad/especificidad asociados a la curva ROC

Probabilidad pronosticada Positivo si \geq	Sensibilidad [%] (IC 95%)	Especificidad [%] (IC 95%)
0,5	6,5 (1,8-12,1)	98,3 (96,5-99,3)
0,25	46,2 (35,8-56,9)	83,8 (79,9-87,2)
0,20	58,1 (47,4-68,2)	70,3 (65,6-74,7)
0,18	63,4 (52,8-73,2)	68,1 (63,4-72,6)
0,168 *	76,3 (66,4-84,5)	61,1 (56,2-65,8)
0,15	79,6 (69,9-87,2)	55,3 (50,4-60,2)
0,08	92,5 (85,1-96,9)	25,1 (21-29,6)
0,05	95,7 (89,3-98,8)	15,2 (11,9-19)

IC: intervalo de confianza.

** Punto de corte donde se observa la mayor exactitud de la ecuación de regresión.*

La curva ROC asociada al modelo de regresión mostró un área bajo la curva (ABC) de 0,728 (IC95% 0,68-0,76), $p < 0,0001$. Este resultado se encuentra en un rango (entre 0,70 y 0,79) que convencionalmente se considera que supone una capacidad de discriminación aceptable.

IV.5.3 PRUEBA DE HOSMER-LEMESHOW

Los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento (fractura vertebral) se muestran en la Tabla 18:

Tabla 18: Tabla de contingencia para la prueba de Hosmer-Lemeshow

	Fractura vertebral = No FV		Fractura vertebral = 1 ó más FV		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	53	51,795	1	2,205	54
2	46	48,801	6	3,199	52
3	47	46,272	4	4,728	51
4	53	50,390	4	6,610	57
5	46	44,458	6	7,542	52
6	38	42,229	13	8,771	51
7	38	39,449	12	10,551	50
8	39	38,179	12	12,821	51
9	37	33,230	14	17,770	51
10	17	19,197	21	18,803	38

Al comparar en cada una de las 10 categorías los valores observados y predichos, tanto para los que tienen fractura vertebral como para los que no, se obtuvo un valor de X^2 de 9,47, que no alcanzaba la significación estadística ($p=0,30$).

Por lo tanto, no hubo diferencias significativas entre los valores observados y esperados, y según este resultado, se comprueba nuevamente la validez de la ecuación de regresión.

IV.5.4 RESULTADO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

El proceso de validación indicó que el modelo de regresión clasificaba correctamente a un 81,5% del total de sujetos, fue capaz de discriminar aceptablemente entre sujetos con y sin fractura vertebral, y mostró una elevada coincidencia entre la probabilidad predicha de fractura vertebral y la probabilidad finalmente observada.

En resumen, el modelo de regresión elaborado para analizar la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral en la muestra no apareada de varones, era válido y adecuado para los fines de nuestra investigación.

V. RESULTADOS: MUJERES

V.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se analizaron 441 mujeres, de las cuales 147 eran casos y las 294 restantes, controles, en un apareamiento 1:2 según la edad. En los casos, la media de edad fue de 68 ± 9 años, con un rango de 51-91 años.

Hubo diferencias significativas entre los casos y los controles respecto a las mediciones de DMO en las 3 localizaciones y al antecedente de fractura previa.

Las características de la muestra se detallan en la Tabla 19:

Tabla 19: Características basales de la muestra de mujeres

VARIABLE	CASOS (N=147)	CONTROLES (N=294)	p
Edad (años) *	68 (9)	67 (10)	NS
Edad de menopausia *	49 (4)	49 (5)	NS
Años de menopausia ^	19 (11)	17 (11)	NS
Peso (Kg) *	69 (13)	70 (12)	NS
Índice de masa corporal (kg/m^2) *	30 (5)	29 (5)	NS
Perímetro abdominal (cm) ^	98 (13)	96 (13)	NS
Número de cigarrillos/día &	10 (14)	10 (15)	NS
Consumo de tabaco (años) &	27 (29)	27 (18)	NS
Gramos de alcohol/día &	10 (11)	12 (11)	NS
Consumo de alcohol (años) &	40 (29)	30 (24)	NS
DMO en columna lumbar (gr/cm^2) ^	0,868 (0,1)	0,924 (0,1)	<0,0001
DMO en cuello femoral (gr/cm^2) ^	0,668 (0,1)	0,717 (0,1)	<0,0001
DMO en cadera total (gr/cm^2) ^	0,794 (0,1)	0,833 (0,1)	0,002
Consumo de tabaco; n(%) =	21 (14)	57 (19)	NS
Consumo de alcohol; n(%) =	22 (15)	40 (14)	NS
Fractura previa (>40 años de edad); n(%) =	38 (26)	52 (18)	0,031

VARIABLE (cont.)	CASOS (N=147)	CONTROLES (N=294)	p
Ejercicio de ≤3 horas/semana; n(%) ⁼	84 (57)	161 (55)	NS
Uso de tiazidas; n(%) ⁼	52 (35)	101 (34)	NS
Uso de terapia hormonal sustitutiva; n(%) ⁼	6 (4)	13 (4)	NS
Antecedentes familiares de fractura osteoporótica; n(%) ⁼	35 (24)	59 (20)	NS

Las variables cuantitativas se expresan como media (DS) o mediana (rango intercuartílico), en función de su distribución en la población estudiada.

* Test U de Mann-Whitney; ^ test t de Student; & test de la mediana;

⁼ test Chi-cuadrado. NS: No significativo

V.1.1 OSTEOFITOSIS

Osteofitosis torácica

De la muestra total de 441 mujeres, 207 (46,9%) presentaron algún grado de osteofitosis torácica, con una media de 1,6 (1,9) vértebras afectadas. La circunstancia más frecuente fue la observación de 3 vértebras afectadas (30,4% de los 207 sujetos).

La media del número de vértebras con osteofitosis en los casos fue de 2,09 (2), mientras que en los controles fue de 1,40 (2), $p < 0,0001$. En cuanto a la gravedad, se observaron diferencias entre los casos y los controles, con un predominio significativo de las formas moderadas y graves de osteofitosis en el grupo de los casos ($p < 0,0001$) (Tabla 20)

Tabla 20: Grado de osteofitosis torácica en los casos y en los controles

Grado de osteofitosis torácica	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	41 (27,9)	79 (26,9)
Grado 2 (moderada)	21 (14,3)	25 (8,5)
Grado 3 (grave)	25 (17)	16 (5,4)

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

Osteofitosis lumbar

173 sujetos (39,2%) presentaron osteofitosis lumbar, con una media de 0,88 (1,3) vértebras afectadas. La circunstancia más frecuente fue la observación de 2 vértebras con osteofitosis (44,5% de los 173 sujetos).

No hubo diferencias en el número de vértebras con osteofitosis entre los casos y los controles: Mientras que en los casos fue de 0,95 (1), en los controles fue de 0,84 (1,2), $p=0,39$. Sin embargo, al igual que en la columna torácica, se observaron diferencias en ambos grupos respecto a la gravedad de la osteofitosis, con un predominio significativo de las formas moderadas y graves en el grupo de los casos ($p<0,0001$) (Tabla 21)

Tabla 21: Grado de osteofitosis lumbar en los casos y en los controles

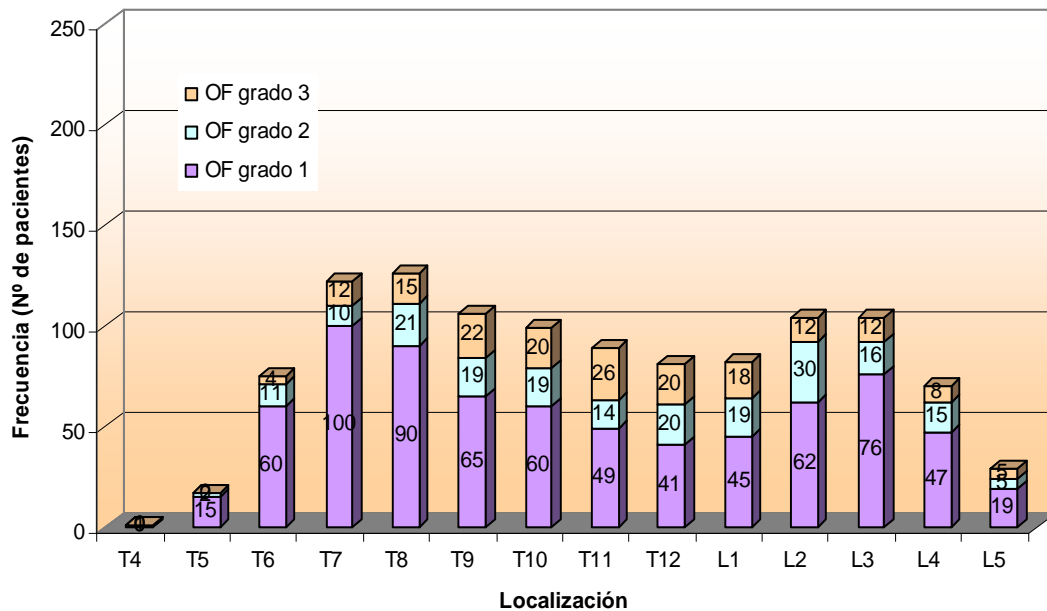
Grado de osteofitosis lumbar	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	21 (14,3)	77 (26,2)
Grado 2 (moderada)	21 (14,3)	23 (7,8)
Grado 3 (grave)	18 (12,2)	13 (4,4)

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

Distribución de la osteofitosis en la columna vertebral

Al analizar la distribución de la osteofitosis a lo largo del raquis, en la muestra global, se observó que la frecuencia más elevada se localizó en la zona torácica media, con el pico máximo localizado en T8, seguido de una disminución progresiva hasta T12, y un repunte en la frecuencia en L2 y L3 (Figura 26)

Figura 26: Distribución de la osteofitosis en las mujeres



En resumen, el grupo de mujeres con fractura vertebral mostró un número significativamente mayor de vértebras torácicas con osteofitosis, y de formas moderadas y graves de osteofitosis, tanto en la columna torácica como en la columna lumbar. La distribución en la muestra global mostró una frecuencia máxima de osteofitosis en la zona torácica media, una disminución

progresiva de la misma que concluía en T12 y L1, y un pequeño repunte en la frecuencia en L2 y L3.

V.1.2 DISMINUCIÓN DEL ESPACIO INTERVERTEBRAL

DEI en la columna torácica

De la muestra total de 441 mujeres, 241 (54,6%) presentaron algún grado de DEI en la columna torácica, con una media de 1,67 (1,8) espacios intervertebrales afectados. La circunstancia más frecuente fue la observación de 3 espacios intervertebrales afectados (29% del total).

La media del número de DEI torácica en los casos fue de 2,3 (2), mientras que en los controles fue de 1,3 (1,6), $p < 0,0001$. En cuanto a la gravedad de la DEI torácica, se observaron diferencias significativas entre los casos y los controles, con un predominio de las formas moderadas y graves en el grupo de los casos, $p < 0,0001$ (Tabla 22)

Tabla 22: Grado de disminución del espacio intervertebral en la columna torácica, en los casos y en los controles

Grado de DEI torácica	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	66 (44,9)	124 (42,2)
Grado 2 (moderada)	29 (19,7)	14 (4,8)
Grado 3 (grave)	6 (4,1)	2 (0,7)

* N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.

DEI en la columna lumbar

270 sujetos (61,2%) presentaron algún grado de DEI lumbar, con una media de 1,54 (1,5) espacios intervertebrales afectados. En este caso, la observación más frecuente fue la observación de 2 espacios intervertebrales afectados (32,9% de los 270 sujetos).

La media del número de DEI lumbar en los casos fue de 1,64 (1,5), frente a 1,5 (1,6) en los controles, $p=0,32$. Respecto al grado de DEI lumbar, hubo una diferencia de significación marginal ($p=0,051$) a favor de los casos (Tabla 23)

Tabla 23: Grado de disminución del espacio intervertebral lumbar, en los casos y en los controles

Grado de DEI lumbar	Casos*	Controles*
Grado 1 (ligera)	56 (38,1)	94 (32)
Grado 2 (moderada)	33 (22,4)	55 (18,7)
Grado 3 (grave)	14 (9,5)	18 (6,1)

DEI: Disminución del espacio intervertebral

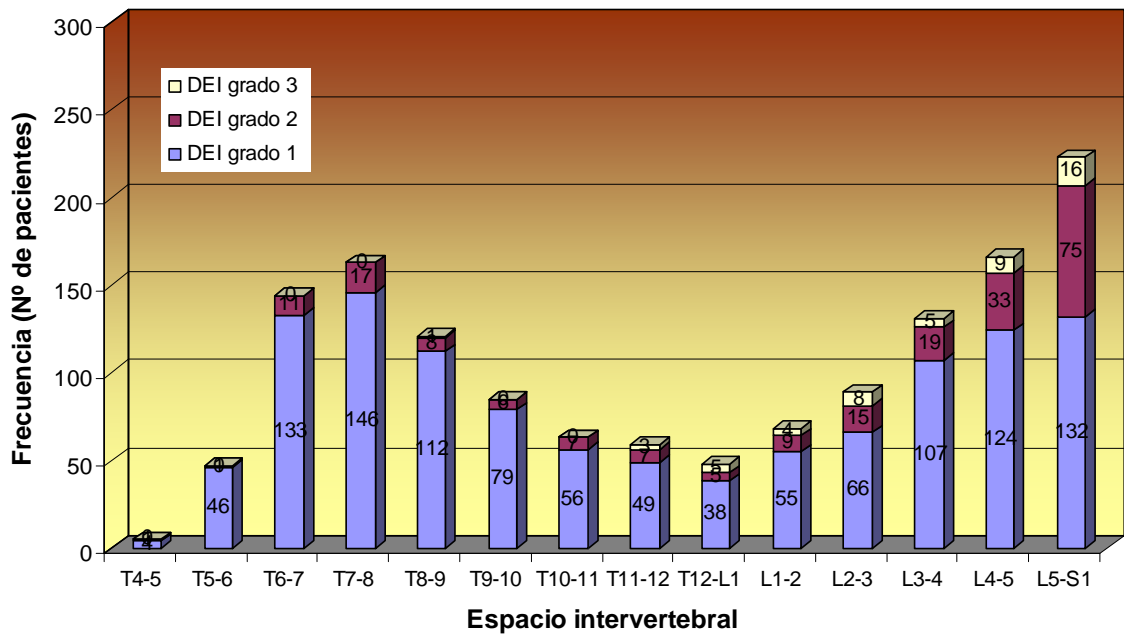
** N (%); porcentajes referidos al total de casos o controles, según corresponda.*

Distribución de la DEI en la columna vertebral

La distribución de la DEI en las mujeres a lo largo del raquis mostró un incremento inicial de frecuencia en la zona torácica media, localizado en el espacio T7-T8, una disminución progresiva de la misma que concluyó en el espacio T12-L1, y un repunte progresivo en la frecuencia en el segmento

lumbar, con el pico máximo de frecuencia y gravedad en los espacios L4-L5 y L5-S1 (Figura 27)

Figura 27: Distribución de la disminución del espacio intervertebral en las mujeres



En resumen, el grupo de mujeres con fractura vertebral presentó diferencias significativas en la columna torácica, respecto a los controles, tanto en el número de DEI como en la presencia de formas moderadas y graves de DEI. La distribución de la DEI en la muestra global mostró un patrón bimodal, con un incremento inicial de frecuencia en la zona torácica media, una disminución progresiva de la misma que concluía en el espacio T12-L1, y el pico máximo de frecuencia y gravedad en los espacios L4-L5 y L5-S1.

V.1.3 FRACTURA VERTEBRAL

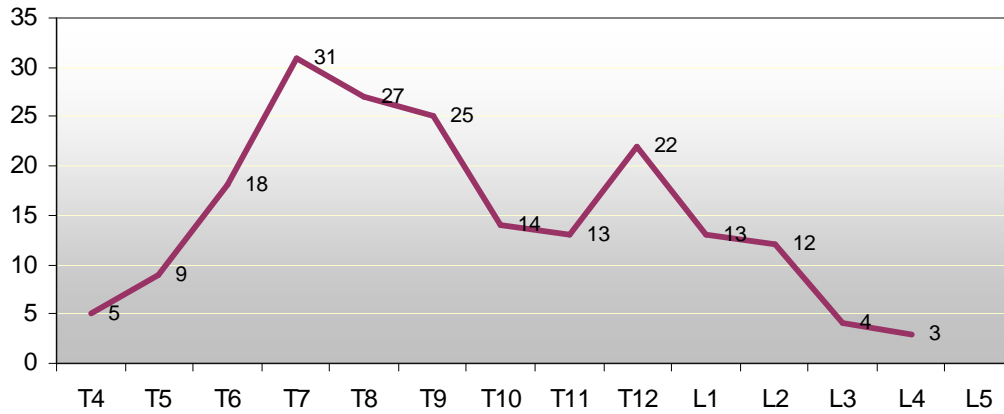
El grupo de casos, 147 pacientes, presentó un total de 196 fracturas vertebrales, lo que suponía una media de 1,33 (0,7) fracturas en los pacientes afectados.

Las 147 pacientes y las 196 FV se distribuyeron de la siguiente forma: 115 pacientes (78,2% del total de los casos) presentaron 1 fractura vertebral; 21 pacientes (14,3%) presentaron 2 fracturas; 8 pacientes (1,8%) presentaron 3 fracturas; 1 paciente (0,2%) presentó 4 fracturas; 1 paciente (0,2%) 5 fracturas, y 1 paciente (0,2%) presentó 6 fracturas vertebrales.

Respecto a las pacientes con varias fracturas vertebrales, aquella fractura que se asoció con la mayor gravedad según la escala de Genant, fue la que clasificó al sujeto. Con este criterio, los 147 casos se distribuyeron en 99 sujetos (67,3% del total de casos) con un grado 1, 34 sujetos (23,1%) con un grado 2, y 14 sujetos (9,5%) con un grado 3 de fractura vertebral.

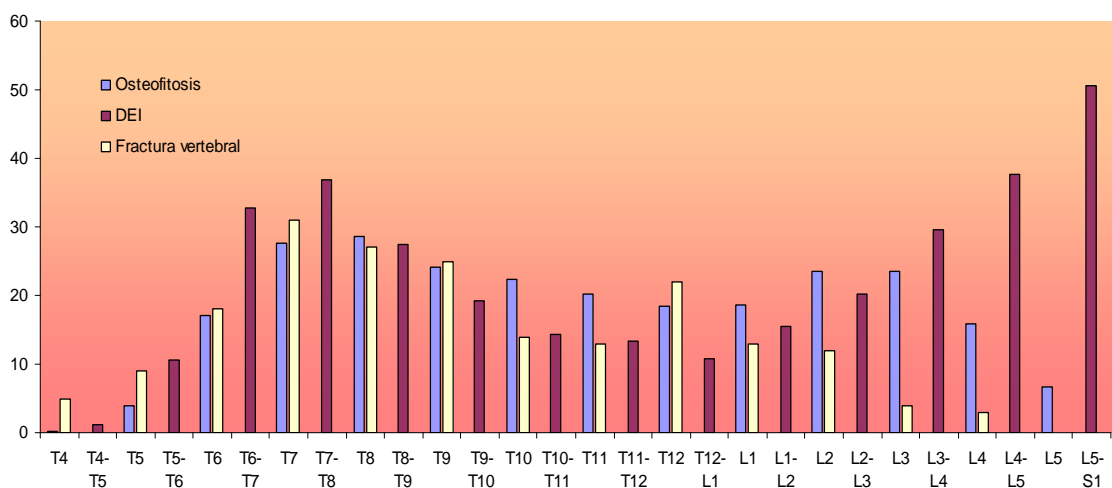
La Figura 28 muestra la localización y la frecuencia de aparición de las fracturas a lo largo del raquis. La mayor frecuencia se alcanzó en T7, seguida de un progresivo descenso en la misma a partir de dicha localización. Dicha tendencia descendente concluyó en T12, donde de forma abrupta apareció un segundo pico de frecuencia.

Figura 28: Distribución de las fracturas vertebrales en las mujeres



La Figura 29 ilustra la superposición de las distribuciones de la osteofitosis, la DEI y la fractura vertebral, y muestra que en la zona media de la columna torácica coincidieron los picos de frecuencia de las tres variables.

Figura 29: Distribución de la osteofitosis, la disminución del espacio intervertebral y las fracturas vertebrales en las mujeres



*DEI: Disminución del espacio intervertebral.
 Osteofitosis y DEI, expresadas en porcentaje de pacientes.
 Fractura vertebral, expresada en números absolutos.*

V.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

V.2.1 ESPONDILOARTROSIS Y FRACTURA VERTEBRAL

Columna toracolumbar: datos generales

Al comparar las pacientes con y sin cambios artrósicos en la columna vertebral respecto a la presencia de fractura vertebral, hemos observado unos valores de OR no ajustada de 2,54 (1,64-3,95) y de 1,70 (0,11-2,72), para la artrosis torácica y la artrosis lumbar, respectivamente. Las asociaciones fueron significativas, en ambos casos ($p < 0,01$).

Además, el riesgo de fractura vertebral prevalente se incrementó en relación con la gravedad de la espondiloartrosis. La artrosis torácica moderada o grave presentó una OR de 4,41 (IC95% 2,58-7,56, $p < 0,0001$), y la artrosis lumbar moderada o grave, una OR de 2,19 (IC95% 1,36-3,54, $p = 0,001$).

Osteofitosis y disminución del espacio intervertebral: relación con la fractura vertebral

Los resultados del análisis de la asociación de la osteofitosis y la DEI con la fractura vertebral se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24: Relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral en las mujeres del estudio

ESPONDILOARTROSIS		OR cruda (IC 95%)	Coficiente Rho-Spearman
COLUMNA TORACICA	Artrosis torácica	2,54 (1,64-3,95) **	-
	Osteofitosis torácica	2,26 (1,46-3,50) **	0,055
	DEI torácica	2,58 (1,64-4,03) **	0,278 **
COLUMNA LUMBAR	Artrosis lumbar	1,70 (1,11-2,62) *	-
	Osteofitosis lumbar	1,11 (0,73-1,69)	0,136
	DEI lumbar	1,87 (1,20-2,91) **	0,031

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.
 DEI: Disminución del espacio intervertebral.
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Según estos resultados, la osteofitosis torácica y la aparición de DEI en los dos niveles de la columna vertebral, se asociaron de forma significativa con la fractura vertebral. La osteofitosis lumbar, por el contrario, no mostró dicha asociación.

Adicionalmente, se observó una correlación significativa del número de fracturas vertebrales con el número de DEI en la columna torácica.

V.2.2 ASOCIACIÓN DEL RESTO DE VARIABLES CON LA FRACTURA VERTEBRAL

Se observaron correlaciones de signo negativo entre el número de fracturas vertebrales y la DMO en columna lumbar (valor Rho de -0,294, $p<0,01$), la DMO en cuello femoral (valor Rho de -0,221, $p<0,01$) y la DMO en cadera total (valor Rho de -0,147, $p<0,01$).

El antecedente de fractura previa se asoció asimismo a un riesgo incrementado de fractura vertebral, con un valor OR de 1,64 (IC95% 1,01-2,66, $p=0,04$).

Por el contrario, no hemos observado ninguna relación con la fractura vertebral en el caso de la edad de la menopausia, los años de menopausia, el antecedente familiar de fractura osteoporótica, el uso de terapia hormonal sustitutiva, el consumo de tiazidas, el peso, el IMC, el perímetro abdominal, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol o el ejercicio físico.

V.2.3 RELACIÓN DE LA ESPONDILOARTROSIS Y OTRAS COVARIABLES, CON LA DMO

Al igual que en los varones, se ha explorado en las mujeres de forma particular la variable DMO, por su posible actuación como variable intermedia entre alguna de las variables independientes incluidas en el estudio, y la fractura vertebral.

La tabla siguiente muestra la correlación entre las variables subrogadas de espondiloartrosis y la DMO en las tres localizaciones analizadas. Las correlaciones más fuertes, expresadas mediante los valores de Rho, se observaron con la medición de la DMO en columna lumbar (Tabla 25)

Tabla 25: Correlaciones entre la espondiloartrosis y la DMO, en las mujeres

Variable	DMO en columna lumbar	DMO en cuello femoral	DMO en cadera total
Osteofitosis torácica	0,177 *	0,08	0,09
Osteofitosis lumbar	0,262 *	0,07	0,09
DEI en la columna torácica	0,02	- 0,08	- 0,08
DEI en la columna lumbar	0,206 *	- 0,107 *	- 0,100 *

DEI: Disminución del espacio intervertebral; DMO: Densidad mineral ósea.

* $p < 0,01$

Por último, la Tabla 26 resume las asociaciones significativas que se han observado entre el resto de variables analizadas y la DMO.

Tabla 26: Variables asociadas de forma significativa con la DMO, en la muestra de las mujeres

Consumo de alcohol y valores más elevados de DMO en cuello femoral y en cadera total.

Consumo de tiazidas y valores más elevados de DMO en las 3 localizaciones.

Peso, IMC y perímetro abdominal y valores más elevados de DMO en las 3 localizaciones.

Fractura previa y valores menores de DMO en cuello femoral y cadera total.

V.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: ELABORACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Al igual que en el caso de los varones, la última fase del análisis es la construcción de un modelo de regresión logística multivariante.

Dada la especial importancia que hemos concedido a esta fase, a continuación se describe en detalle el proceso de construcción del modelo, así como las decisiones adoptadas en cada momento sobre los ajustes.

El modelo de regresión inicial

Un análisis preliminar confirmó la sospecha de un alto grado de correlación entre ciertas covariables (DMO en cuello femoral y DMO en cadera total, peso y perímetro abdominal, peso e IMC, perímetro abdominal e IMC). Dicho grado de correlación (con un valor de r superior a 0,850 en alguno de los casos) era inaceptable, por cuanto introducía un problema grave de multicolinealidad, y alteración de los coeficientes B y los intervalos de confianza.

La decisión inicial fue la eliminación de las variables DMO en cadera total, peso y perímetro abdominal, al tiempo que se mantuvieron en el modelo las variables DMO en cuello femoral e IMC.

El modelo inicial incluyó, por un lado, aquellas variables que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa con la fractura vertebral en el análisis bivariante, y por otro, las covariables de ajuste, que si bien no se asociaron de forma significativa con la fractura vertebral, podían actuar como confusoras de la relación en estudio (Tabla 27)

Tabla 27: Regresión logística para la fractura vertebral en las mujeres:

Modelo 1 (inicial)

VARIABLE		Coefficiente B	OR ajustada	IC 95%	p
Variables asociadas a la fractura vertebral	Osteofitosis torácica	0,749	2,11	1,19-3,74	0,010
	DEI torácica	0,685	1,98	1,09-3,60	0,024
	DEI lumbar	0,143	1,15	0,66-1,99	NS
	Fractura previa	0,390	1,47	0,84-2,58	NS
	DMO en columna lumbar	- 0,253	0,77	0,47-1,28	NS
	DMO en cuello femoral	- 1,093	0,33	0,19-0,57	0,0001
Covariables de ajuste	Edad de menopausia	- 0,304	0,73	0,45-1,19	NS
	Años de menopausia	0,410	1,50	0,59-3,84	NS
	IMC	0,037	1,03	0,65-1,65	NS
	Consumo de tabaco	- 0,768	0,46	0,22-0,94	0,035
	Consumo de alcohol	0,344	1,41	0,73-2,71	NS
	Ejercicio físico	- 0,241	0,78	0,47-1,29	NS
	Consumo de tiazidas	0,230	1,25	0,75-2,09	NS
	Consumo de THS	0,336	1,40	0,38-5,04	NS
	Antecedentes familiares de fractura osteoporótica	0,130	1,13	0,63-2,03	NS

DEI: disminución del espacio intervertebral; IMC: índice de masa corporal; THS: terapia hormonal sustitutiva; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Ajustes sucesivos

Para evitar el sobreajuste, con el riesgo consiguiente de disminuir la precisión de las estimaciones, se eliminaron del modelo algunas covariables. El criterio seguido ha sido el valor del estadístico Wald, que contrasta la

hipótesis de que el coeficiente B de regresión es $\neq 0$ y sigue una distribución $N(0,1)$; la obtención de significación indica que dicho coeficiente B es $\neq 0$ y conviene su conservación en el modelo.

Según este criterio, han sido eliminados por presentar los menores valores del estadístico de Wald y unas asociaciones no significativas con la fractura, la DEI lumbar, el IMC, el consumo de THS, el consumo de tiazidas y el antecedente familiar de fractura osteoporótica.

Se ha decidido asimismo eliminar la variable Consumo de tabaco. Como se puede comprobar en la Tabla 27, dicha variable presentó una OR de 0,46 (IC95% 0,22-0,94), $p=0,035$. Se trata de un valor anómalo, pues sugiere un efecto protector significativo frente a la fractura vertebral. Parece una asociación espuria, posiblemente en relación con la fuerte y significativa correlación que muestra con la variable Consumo de alcohol (datos no mostrados).

El modelo final

Con este último ajuste se llegó a un modelo final (Tabla 28), que fue analizado para su validación definitiva.

Tabla 28: Regresión logística para la fractura vertebral en las mujeres:
Modelo 2 (previo a la validación)

VARIABLE	Coefficiente B	OR ajustada	IC 95%	p
Osteofitosis torácica	0,822	2,27	1,29-3,98	0,004
DEI torácica	0,625	1,86	1,08-3,22	0,025
Fractura previa	0,376	1,45	0,84-2,51	0,17
DMO en columna lumbar	- 0,245	0,78	0,48-1,26	0,32
DMO en cuello femoral	- 1,037	0,35	0,21-0,59	0,0001
Edad de menopausia	- 0,333	0,71	0,44-1,14	0,16
Años de menopausia	0,216	1,24	0,50-3,03	0,63
Consumo de alcohol	0,227	1,25	0,66-2,38	0,48
Ejercicio físico	- 0,235	0,79	0,49-1,27	0,33

DEI: disminución del espacio intervertebral; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

De acuerdo con estos resultados, el análisis multivariante confirmaba los resultados observados en el bivariante: En las mujeres, la osteofitosis torácica y la DEI torácica se asociaron de forma significativa a un riesgo incrementado de fractura vertebral prevalente. El incremento del riesgo fue independiente de la edad y se mantuvo tras ajustar por la DMO, la presencia de una fractura previa, y por el resto de variables incluidas.

En sentido contrario, la DMO en cuello femoral presentó un fuerte efecto protector frente a la fractura vertebral, con el mayor coeficiente de regresión de todas las variables analizadas.

V.4 VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Como paso previo, se verificó que el modelo final, resultante de una regresión de Cox mediante SPSS[®], era similar al obtenido con una regresión logística condicional mediante STATA[®]. Las dos metodologías presentaron unos valores idénticos de los coeficientes B de regresión, las OR y sus correspondientes IC al 95%, como se puede comprobar en el Anexo III.

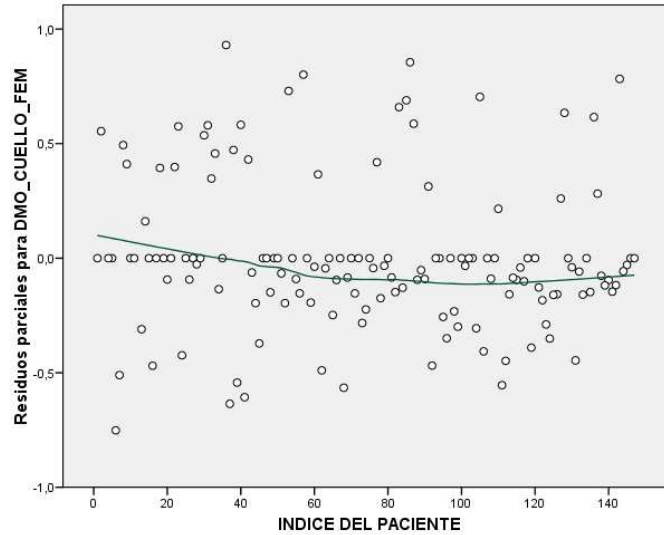
Una vez hecha esta verificación, se procedió a validar el modelo de regresión de Cox mediante el análisis de los residuos.

V.4.1 RESIDUOS PARCIALES O DE SCHOENFELD

Recordamos que este tipo de residuos evalúa el supuesto de riesgos proporcionales. Para ello hemos enfrentado los residuos parciales de cada variable a la secuencia ordenada de los códigos numéricos de los pacientes.

A modo de ejemplo, se ha seleccionado la gráfica de residuos parciales que corresponde a la variable DMO en cuello femoral (Figura 30)

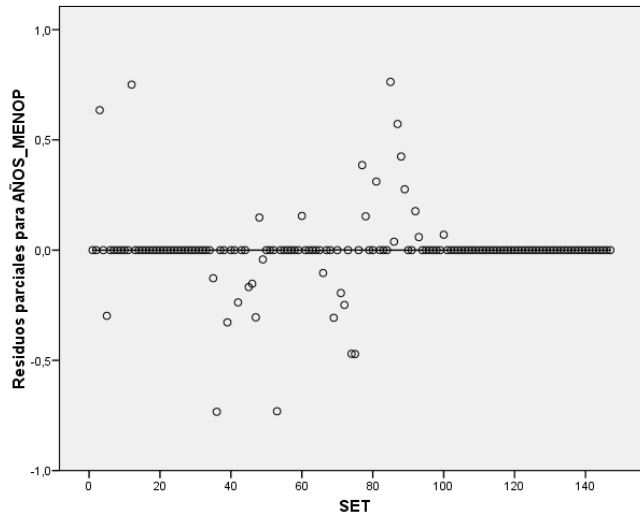
Figura 30: Gráfico de residuos parciales para la variable DMO en cuello femoral



En este caso, al igual que en el resto de variables, parecía cumplirse el supuesto de riesgos proporcionales: la existencia de puntos alejados de la línea LOESS y la no aparición de tendencias.

Sin embargo, en el caso de la covariable Años de menopausia se observó una excesiva concentración de pares en el valor 0 (Figura 31), lo cual sugería un comportamiento anómalo de la variable que pudiera influir en un incumplimiento del supuesto.

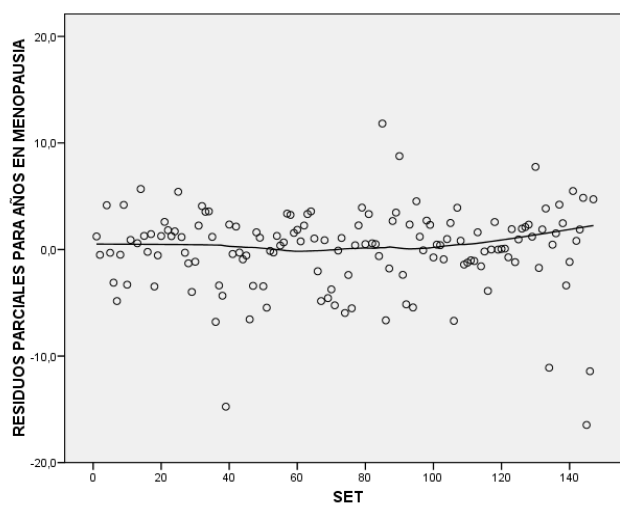
Figura 31: Gráfico de residuos parciales para la variable Años de menopausia, expresada en forma dicotómica



SET: índice del paciente

Por este motivo se recodificó dicha covariable. Si inicialmente estaba incluida en la ecuación de regresión en forma dicotómica (según la mediana de observaciones), se recodificó en forma cuantitativa. Tras la transformación, el gráfico de residuos parciales de la variable Años de menopausia mostró un patrón que descartaba una violación del supuesto de riesgos proporcionales (Figura 32)

Figura 32: Gráfico de residuos parciales para la variable Años de menopausia, expresada en forma cuantitativa



SET: índice del paciente

La nueva expresión de la covariable obligaba a reformular el modelo de regresión. El nuevo modelo, que incluía la variable Años de menopausia en forma cuantitativa, se presenta en la Tabla 29.

Tabla 29: Modelo de regresión para la fractura vertebral en la muestra de mujeres: Modelo 3 (final)

VARIABLE	Coefficiente B	OR ajustada	IC 95%	p
Osteofitosis torácica	0,797	2,21	1,25-3,93	0,006
DEI torácica	0,593	1,80	1,03-3,16	0,038
Fractura previa	0,296	1,34	0,76-2,37	0,30
DMO en columna lumbar	- 0,227	0,79	0,49-1,29	0,36
DMO en cuello femoral	-1,109	0,33	0,19-0,56	0,0001
Edad de menopausia	0,060	1,06	0,56-1,99	0,85
Años de menopausia	0,057	1,05	0,99-1,12	0,05
Consumo de alcohol	0,313	1,36	0,69-2,68	0,36
Ejercicio físico	- 0,159	0,85	0,52-1,38	0,52

DEI: disminución del espacio intervertebral; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

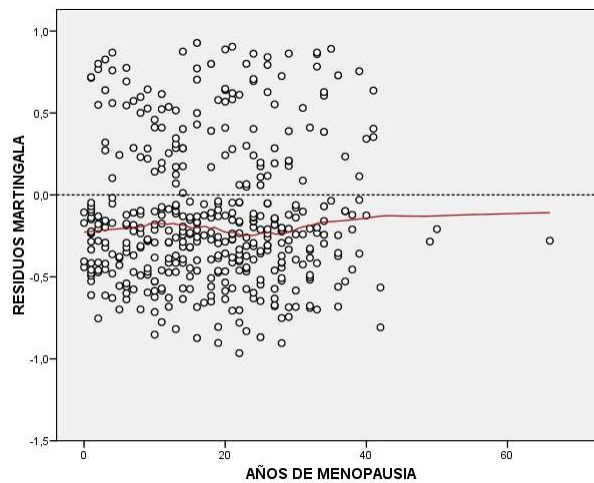
Respecto al modelo previo, no hubo cambios sustanciales en cuanto a los estadísticos de Wald, la significación alcanzada o los resultados de las OR con sus respectivos intervalos de confianza. Como se puede apreciar en la Tabla 29, las OR tanto de la osteofitosis como de la DEI torácicas mantuvieron la significación estadística.

En el análisis de colinealidad del nuevo modelo, se observa tan sólo una correlación relevante, que corresponde precisamente a la nueva variable cuantitativa (Años de menopausia) frente a la dicotómica Edad de la menopausia ($r=0,673$). El impacto concreto de dicha correlación en la estimación del modelo ha sido a su vez motivo de un análisis específico mediante los residuos martingala.

V.4.2 RESIDUOS MARTINGALA

Según nuestros resultados, la distribución de los residuos martingala respecto a la covariable cuantitativa Años de menopausia fue uniforme y se ajustó a lo esperado. La curva de suavizado LOESS era aceptablemente paralela a la recta de valor 0 en el eje Y (Figura 33)

Figura 33: Residuos martingala

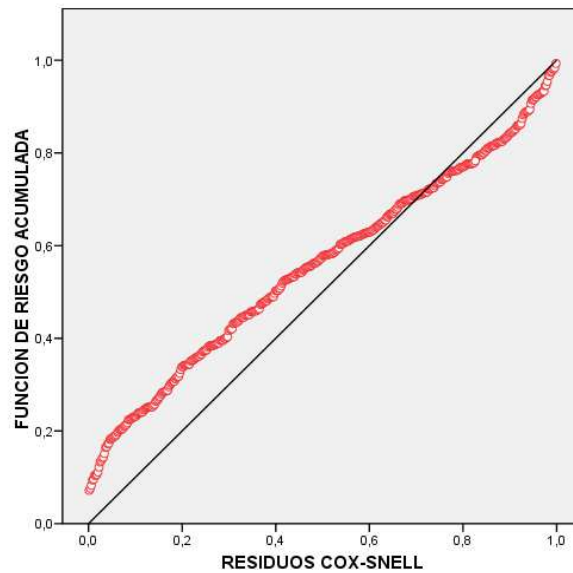


Podemos concluir que el comportamiento de la variable cuantitativa Años de menopausia dentro del modelo no ocasiona un problema de colinealidad relevante.

V.4.3 RESIDUOS COX-SNELL

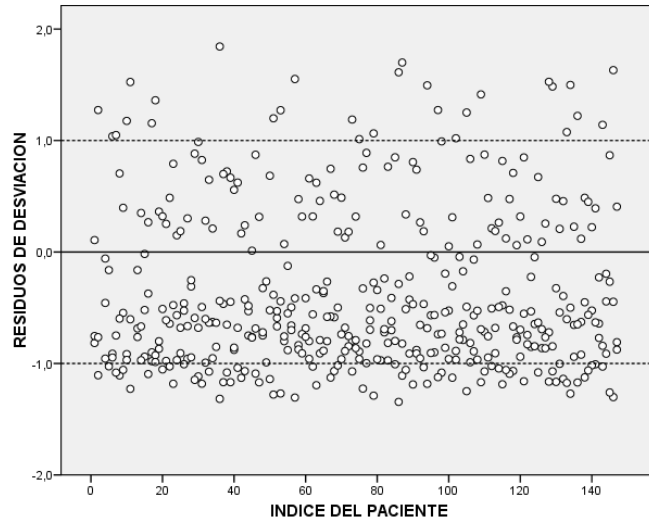
Los residuos Cox-Snell enfrentados a la función de riesgo acumulada mostraron una aproximación a la línea exponencial, lo que sugiere un ajuste global aceptable del modelo (Figura 34)

Figura 34: Residuos Cox-Snell



V.4.4 RESIDUOS DE DESVIACIÓN

La función $-2\log$ de la verosimilitud, que se relaciona con la desviación global del modelo, presentó un valor de 257,69, con un valor del test X^2 de 50,48, $p < 0,0001$, lo que confirmó nuevamente que el modelo se ajustaba a los datos. Por otro lado, se obtuvo el siguiente gráfico de residuos de desviación (Figura 35):

Figura 35: Gráfico de residuos de desviación

En primer lugar, se observó una presencia mayoritaria de residuos negativos, que eran observaciones censuradas o incompletas, y correspondían a los controles. Asimismo, se comprobó una distribución razonablemente horizontal de la nube de puntos, así como una presencia mayoritaria de los mismos en el rango $(-1, +1)$.

Podemos concluir que el gráfico de residuos de desviación no presentó anomalías y, por tanto, que el modelo de Cox elaborado no mostró valores atípicos con residuos elevados, que pudieran influir en la estimación.

V.4.5 RESULTADO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

Como resumen del proceso de validación, cabe señalar que ha sido necesaria la recodificación de una variable, por incumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales de la regresión de Cox. Una vez realizada la corrección, el modelo resultante no presentó anomalías, como confirmó el análisis de residuos. Asimismo, se demostró un ajuste global aceptable del modelo.

Concluimos, por tanto, que el modelo de regresión elaborado para analizar la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral en la muestra apareada de mujeres, se mostró válido y adecuado para los fines de nuestra investigación.

VI. DISCUSIÓN

VI.1 FRECUENCIAS Y DISTRIBUCIONES OBSERVADAS EN EL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se han analizado 507 varones, con edades comprendidas entre los 50 y los 92 años. De ellos, 93 presentaban al menos una fractura vertebral (casos), y 414 sujetos no tenían fractura vertebral y actuaron como controles no apareados. Los sujetos con fractura vertebral tenían mayor edad, más antecedentes de fractura previa y mediciones más bajas de DMO.

En el caso de las mujeres, la muestra consistió en 147 casos y 294 controles apareados según la edad (1:2). En este grupo, los casos y los controles diferían significativamente en el antecedente de fractura previa y en las mediciones de DMO.

Estas diferencias suponían una cierta heterogeneidad de ambas muestras para el estudio de la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral, y confirmaron la necesidad de controlar dichas variables en la fase de análisis (por un lado, la edad en los hombres, y por otro, la fractura previa y las mediciones de DMO en ambos sexos).

VI.1.1 OSTEOFITOSIS

En nuestro estudio, la frecuencia de osteofitosis lumbar fue mayor en los varones (57%) que en las mujeres (39%). Sin embargo, no se observaron diferencias en la columna torácica (varones: 44%; mujeres: 47%).

Aunque se trata de frecuencias inferiores a las publicadas por algunos autores (46,95) nuestros resultados concuerdan con los observados por Pye *et al.*, y por Nathan *et al.*, que también encontraron una mayor frecuencia de la osteofitosis lumbar en los varones (96,97). De hecho, la osteofitosis ha sido

relacionada con el sexo masculino y con la presencia de altas cargas compresivas sobre la columna vertebral, probablemente en relación con la actividad física realizada durante la etapa de adulto joven (51). Además, tiende a aparecer en el lado cóncavo de las curvas espinales, precisamente donde se observan las mayores fuerzas de compresión (98).

En cuanto a la distribución de la osteofitosis a lo largo del raquis, ésta siguió un patrón bifásico en ambos sexos. Se observó un pico inicial de mayor frecuencia de la osteofitosis en la zona torácica media, seguido de una disminución de la misma en la transición toracolumbar y un segundo pico de frecuencia en la zona lumbar media (Figuras 21 y 26).

Este patrón observado en las dos muestras de nuestro estudio concuerda con lo publicado por otros autores (51,97). De hecho, la distribución bimodal de la osteofitosis a lo largo de la columna vertebral fue descrita hace décadas. Así, Nathan (97) tras analizar las columnas vertebrales de 400 cadáveres, observó una mayor incidencia de osteofitosis en T10, un descenso abrupto de la misma en el nivel T12-L1 y un segundo pico en L4, tanto en los varones como en las mujeres. Por su parte, O'Neill *et al.*, en un estudio llevado a cabo en 499 varones y 681 mujeres de más de 50 años, pertenecientes a la población general, encontraron también un patrón similar en ambos sexos, con una mayor frecuencia de osteofitosis en T9-T10 y en L3 (51).

VI.1.2 DISMINUCIÓN DEL ESPACIO INTERVERTEBRAL

En el caso de la DEI en la columna torácica y lumbar, hemos encontrado unas frecuencias similares en ambos sexos (44% y 63% en los

varones, y 55% y 61% en las mujeres, respectivamente), lo que coincide con lo publicado por otros autores (96,99).

De acuerdo con nuestros resultados, la distribución de la DEI es bimodal, y por tanto, similar a la de la osteofitosis. Sin embargo, a diferencia de ella, el pico máximo de prevalencia para ambos sexos se sitúa en el segmento lumbar distal (espacios L4-L5 y L5-S1).

Nuestra observación concuerda con un estudio anatómico en el que se analizaron 600 discos intervertebrales, comprobándose que los segmentos más afectados por la degeneración discal eran L3-L4, L4-L5 y L5-S1 (100). Otros autores han observado también este patrón bimodal de la DEI en estudios de imágenes radiológicas (95,101) así como una mayor frecuencia y gravedad de la DEI en el tramo más distal de la columna lumbar (46).

En la etiopatogenia de la artrosis de la columna vertebral se han implicado diferentes factores, como los cambios asociados al envejecimiento, las agresiones mecánicas, y más recientemente, los factores genéticos (102). En el tramo distal de la columna lumbar, la influencia de los factores mecánicos parece ser mayor que la influencia de la genética (103), y ello pudiera explicar la mayor frecuencia y gravedad de la DEI en dicho segmento.

En resumen, las curvas de distribución de la osteofitosis y la DEI son bimodales y similares en ambos sexos, con la excepción del importante pico de OF lumbar que se observa en los varones pero no en las mujeres. Los cambios asociados a la artrosis de columna vertebral que hemos observado concuerdan con los descritos por otros autores, afectando con mayor frecuencia a la zona mediotorácica, y a las zonas lumbares media y distal.

VI.1.3 FRACTURA VERTEBRAL

La prevalencia de fractura vertebral en los varones de nuestro estudio, los cuales tenían una media de edad de 67 años, fue del 18%. Esta cifra es ligeramente inferior al 21% observado en el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) con el método de Eastell, para los varones de 65-69 años (3).

En nuestro estudio hemos observado también que, tanto en los varones como en las mujeres, la distribución de la fractura vertebral seguía un patrón bifásico. Por un lado, en el segmento T7-T9 se concentraba el mayor número de fracturas vertebrales (45% del total en el caso de los varones, y 42% en las mujeres). Tras un descenso en la frecuencia, que ocurría en T10 en los varones y en T10-T11 en las mujeres, se observó un segundo pico de frecuencia, menor que el anterior, en la zona de transición toracolumbar. Este segundo pico (desde T11 hasta L1) concentró el 33% del total de fracturas vertebrales en los varones y el 24% en las mujeres.

En el mismo sentido, se ha observado que la localización anatómica de la fractura vertebral osteoporótica suele presentar un patrón bifásico en ambos sexos, con un pico de frecuencia en la zona mediotorácica y otro en la transición toracolumbar (104-107). De igual forma, Ismail *et al.*, al analizar 14903 mujeres y hombres pertenecientes al estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) encontraron que, tanto en las mujeres como en los hombres, la deformidad más frecuente era el acúñamiento vertebral anterior, con una predilección por las regiones mediotorácica (T6-T8) y toracolumbar (T12-L1) (108).

En otros estudios, por el contrario, se observa un único pico de frecuencia de fractura vertebral, con predominio de una de las dos localizaciones. Así, Jones *et al.* (78) estudiaron a 300 ancianos de ambos sexos pertenecientes al *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* con el objetivo de investigar la relación entre las deformidades vertebrales prevalentes, la osteofitosis y la DMO, y observaron que, independientemente del criterio utilizado para definir la deformidad vertebral, la localización anatómica más frecuente era la zona medio-torácica. Por su parte, Roux *et al.* (101), en un estudio de 215 mujeres osteoporóticas de entre 65 y 85 años, encuentran que el mayor número de casos de fractura vertebral se concentra en T12-L1. De igual forma, Sornay-Rendu *et al.* (46), en el estudio de una cohorte de 634 mujeres postmenopáusicas pertenecientes al estudio OFELY, observaron que el 52% de las FV incidentes se localizaron entre T11 y L1.

Se han propuesto varias teorías biomecánicas para explicar esta distribución de las fracturas vertebrales. Así, en el caso de las vértebras mediotorácicas, se ha sugerido que el aumento de fracturas es debido a que las fuerzas compresivas inciden sobre el apex de la cifosis (109) o siguen la línea de gravedad, situada en esta zona por delante de la columna vertebral como consecuencia de la curva cifótica (107).

Por otro lado, la transición toracolumbar representa una abrupta zona de inflexión entre la cifosis torácica y la lordosis lumbar y posee unas características biomecánicas particulares. Ello parece estar en relación con la orientación de las carillas articulares, que permite a este grupo de vértebras compartir el rango de movimientos de la columna torácica (la rotación y la inclinación lateral del raquis) y de la columna lumbar (la flexión-extensión).

Como consecuencia de ello, está sometida a un fuerte estrés mecánico. Las fracturas de esta zona, por tanto, pueden ser el resultado de las compresiones en flexión, predominante en la zona lumbar, sobre un segmento que carece de la estabilización que aportan las parrillas costales (107).

Además de los factores mecánicos e independientemente de la localización de la fractura, también hay que considerar en el caso de las mujeres la pérdida acelerada de masa ósea asociada a la postmenopausia. De este modo, la distribución observada de las fracturas vertebrales podría ser la consecuencia de la interacción de las cargas biomecánicas excesivas actuando sobre la columna, junto a una pérdida acelerada de masa ósea asociada a la etapa postmenopáusicas, debida al déficit de estrógenos (109).

VI.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: SINOPSIS DE RESULTADOS

La espondiloartrosis y la fractura vertebral presentaron unas distribuciones bifásicas que coincidieron anatómicamente en la zona media de la columna torácica. En concordancia con lo publicado por otros autores, en esta zona concreta se observó un aumento de frecuencia de la osteofitosis y de la DEI, y asimismo fue el lugar de asiento del mayor número de fracturas, tanto en las mujeres como en los varones.

Además, hemos observado que los pacientes con fractura vertebral presentaban una mayor prevalencia de formas moderadas y graves de osteofitosis y de DEI en la columna torácica, que los sujetos sin fractura.

El hecho de que en este segmento vertebral tan concreto coincidieran los tres picos de frecuencia (osteofitosis, DEI y fractura) parece apoyar nuestra hipótesis de que la espondiloartrosis podría aumentar el riesgo de sufrir una

fractura vertebral. En una fase posterior, el análisis multivariante, mediante los modelos de regresión logística, confirmó estas observaciones.

Así, en los varones, la osteofitosis torácica (con una OR de 1,84, IC95% 1,05-3,17, $p=0,03$), y la DEI torácica (con una OR de 2,52, IC95% 1,43-4,46, $p=0,001$) se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de fractura vertebral. El incremento del riesgo se mantuvo tras ajustar por la edad, la DMO en columna lumbar y en cadera total, la presencia de una fractura previa, el perímetro abdominal, el IMC, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y por la presencia de DEI torácica o por la osteofitosis torácica, respectivamente. En sentido contrario, la DMO en columna lumbar presentó un fuerte efecto protector frente a la fractura vertebral, con una OR de valor 0,32, IC95% 0,18-0,56, $p=0,0001$.

También en las mujeres, la osteofitosis torácica (con una OR de 2,21, IC95% 1,25-3,93, $p=0,006$) y la DEI torácica (con una OR de 1,80, IC95% 1,03-3,16, $p=0,038$) se asociaron a un mayor riesgo de fractura vertebral prevalente. Dicho incremento de riesgo se mantuvo tras ajustar por la presencia de fractura previa, la DMO en columna lumbar y en cuello femoral, la edad de menopausia, los años de menopausia, el consumo de alcohol, el ejercicio físico y por la presencia de DEI torácica o por la osteofitosis torácica, respectivamente. En este caso, la DMO en cuello femoral ejercía un fuerte efecto protector frente a la fractura, con una OR de 0,33, IC95% 0,19-0,56, $p=0,0001$.

Sin embargo, y de forma inesperada, nuestros resultados sugieren que tanto en la transición toracolumbar como en la columna lumbar, la relación entre la artrosis y la fractura sería negativa. Por un lado, en la unión

toracolumbar había una menor frecuencia de cambios artrósicos respecto al resto de la columna vertebral, y ello coincidía con un repunte en la frecuencia de la fractura; por otro lado, en la zonas lumbares media y distal se observó un incremento notable en los cambios artrósicos, coincidiendo con la práctica desaparición de las fracturas vertebrales. Esta aparente relación inversa entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral se analizará más adelante.

VI.3 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS SIMILARES

Según la revisión efectuada, son escasos los estudios publicados con un objetivo y un planteamiento metodológico similares a nuestro trabajo. Por su interés, se comentan a continuación cinco estudios que, al igual que el nuestro, analizaron la relación entre la artrosis de columna y la fractura vertebral, basándose en el análisis de las imágenes de las radiografías de columna. Tras el resumen de cada trabajo, se añade un comentario acerca de las similitudes y diferencias con nuestro estudio.

En un estudio de casos y controles realizado con mujeres pre- y postmenopáusicas, Arden *et al.* (110) observaron que el riesgo de fractura vertebral se incrementaba con la osteofitosis torácica, pero disminuía con la osteofitosis lumbar. Los autores reclutaron 92 pacientes con fracturas vertebrales y no vertebrales (mujeres caucásicas de entre 45 y 64 años) y 847 mujeres sin fracturas. Todas las mujeres rellenaron un cuestionario administrado sobre factores de riesgo de osteoporosis y artrosis, fracturas previas, historia médica, actividad física. Se recogieron además los datos

antropométricos y se realizó una densitometría ósea (DXA) lumbar y en el cuello femoral. También se realizó un proceso de validación de las fracturas, que eran referidas por las participantes y confirmadas por sus historias clínicas. La espondiloartrosis torácica y lumbar se graduó mediante una escala de 0 a 3 puntos según la presencia y tamaño de la osteofitosis (0=No, 1=mínima, 2=definida, 3=grave). Los autores comprobaron que la artrosis de columna torácica se acompañaba de un mayor riesgo de fractura vertebral en esa localización, con una OR ajustada de 3,57 (IC95% 1,55-8,24). Por el contrario, la artrosis lumbar se asoció con un riesgo disminuido de fractura vertebral, con una OR ajustada de 0,46 (IC95% 0,21-0,99). La única explicación que sugirieron para justificar esa diferencia, fue que la artrosis lumbar, o bien no se asocia a un riesgo incrementado de caídas, o se asocia a caídas menos graves, aunque reconocían que no había evidencia que apoyara esa afirmación.

A pesar de que la frecuencia de osteofitosis fue similar a la observada por nosotros (53% en la columna torácica y 36% en la columna lumbar), hay notables diferencias con nuestro trabajo. De hecho, las mujeres incluidas eran más jóvenes, con una media de edad de 57 años en los fracturados, y no se incluyeron varones en el estudio. Además, la artrosis se definía sólo por la presencia de osteofitosis y las fracturas vertebrales eran recogidas inicialmente mediante un cuestionario. No se aportó información sobre la distribución de las fracturas vertebrales a lo largo del raquis. A diferencia de nuestros resultados, los autores observaron que la osteofitosis lumbar protegía frente a la fractura vertebral.

Sin embargo, Jones *et al*, en un estudio de diseño transversal de 300 ancianos de ambos sexos participantes en el *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*, observaron que la gravedad de la osteofitosis no se asociaba a la deformidad vertebral (78). El objetivo de este estudio era valorar la prevalencia de la deformidad vertebral y su relación con la DMO y con la gravedad de la enfermedad degenerativa de la columna vertebral, evaluada mediante la presencia de osteofitosis.

Al igual que en nuestro trabajo, los autores observaron un predominio de deformidades vertebrales en la zona mediotorácica. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, la osteofitosis se valoró con otra escala semicuantitativa diferente y no se hallaron diferencias por sexos en la proporción observada de sujetos con osteofitosis (69% en ambos casos). Además, tampoco evaluaron la DEI.

Finalmente, según los autores, el grado de artrosis no se asoció con la prevalencia de deformidad vertebral tanto en los varones como en las mujeres. Por ello, a juicio de los autores, la enfermedad degenerativa de la columna no modificaría el riesgo de fractura vertebral.

En un estudio transversal llevado a cabo a partir de los resultados del estudio OFELY, Sornay-Rendu *et al* describieron una asociación positiva entre la DEI lumbar y la fractura vertebral prevalente en mujeres postmenopáusicas (111). Los autores analizaron el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con artrosis de columna, y para ello estudiaron a 559 mujeres con edades comprendidas entre 58 y 94 años (media de edad 68 ± 8 años). La espondiloartrosis se evaluó mediante la presencia de osteofitosis y

de DEI utilizando el método de Lane, y la fractura vertebral, siguiendo el método de Genant. Como cabía esperar, la prevalencia de espondiloartrosis aumentó con la edad. Además, el número de fracturas vertebrales fue mayor en las mujeres con espondiloartrosis y ello a pesar de que la DMO estaba aumentada. De hecho, la presencia de DEI en la columna total o en la columna lumbar se asoció con un riesgo incrementado de fractura vertebral, con unas OR crudas de 3,2 (IC95% 1,1-9,1) y 3,4 (IC95% 1,5-7,8) respectivamente. Tras ajustar por la edad, el IMC y la DMO, las OR respectivas fueron de 3,2 (IC95% 1,1-9,3) y 3,5 (IC95% 1,5-8,3). Sin embargo, ni la DEI torácica ni la osteofitosis torácica o lumbar se asociaron con un riesgo incrementado de fractura vertebral.

De forma similar a nuestro estudio, los autores evaluaron la osteofitosis y la DEI en la columna torácica y en la columna lumbar mediante la escala de Lane. Sin embargo, no se incluyeron varones en el estudio y los porcentajes de osteofitosis observados (88% en columna torácica y 75% en columna lumbar) fueron muy superiores a los nuestros. Por otra parte, los autores plantean la posibilidad de que la falta de asociación entre la DEI y la fractura vertebral en la columna torácica se debiera a la menor precisión de la evaluación de la DEI torácica, en comparación con la DEI lumbar. En este sentido, la concordancia interobservador que observaron en la valoración de la DEI torácica alcanzó un valor del coeficiente Kappa de 0,53 (IC95% 0,13-0,93). En nuestro estudio, para el mismo signo radiológico y utilizando la misma escala, hemos obtenido un valor de 0,65 (IC95% 0,45-0,84). Estas diferencias en la precisión podrían explicar por qué los autores no pueden demostrar una asociación entre la DEI torácica y la fractura vertebral.

En el cuarto trabajo, un estudio longitudinal que analizó 634 mujeres postmenopáusicas, con una media de edad de 62 años, la DEI se asoció con un riesgo incrementado de fractura vertebral (46). Esta asociación fue independiente de otras variables predictoras bien conocidas, como la edad, la fractura previa y la DMO. Los autores reclutaron los casos de la cohorte OFELY y presentaron los resultados tras 11 años de seguimiento. Las fracturas incidentes se registraron anualmente y las fracturas vertebrales fueron evaluadas radiológicamente cada 4 años. Los resultados mostraron que el número de fracturas vertebrales incidentes fue mayor en mujeres con una artrosis grave de columna, aunque no se encontró significación estadística entre la osteofitosis y el riesgo de fractura. Por el contrario, la DEI se asoció con un mayor riesgo de fractura vertebral (OR cruda de 6,88, IC95% 1,64-28,9). Tras ajustar por la edad, el IMC, la DMO, la existencia de una fractura previa, el antecedente materno de fractura y la actividad física, persistió la asociación (OR ajustada de 6,59, IC95% 1,36-31,94). Finalmente, tras analizar por separado, tanto en la columna torácica como en la columna lumbar, la asociación entre la DEI y la fractura vertebral se mantuvo significativa.

Los datos aportados por estos autores vendrían a confirmar los resultados del estudio transversal previo (111): las mujeres con espondiloartrosis, a pesar de tener una mayor DMO, no tuvieron un menor riesgo de fractura vertebral, sino que además, la DEI se asoció con un mayor riesgo de fractura con independencia de otros predictores bien conocidos (edad, fractura previa, DMO). Por otra parte, el diseño longitudinal del estudio permite establecer que la DEI precede a la aparición de fractura vertebral, y no es el resultado de la misma.

A diferencia de nuestro trabajo, se trata de un diseño longitudinal, en el que sólo se incluyeron mujeres. Las frecuencias observadas de la DEI torácica y lumbar son similares a las nuestras, aunque la frecuencia de osteofitosis fue muy superior (88% de osteofitosis torácica y 76% de osteofitosis lumbar). Ello resulta difícil de explicar, habida cuenta de que en ambos estudios se ha utilizado la escala de Lane, que el grado de concordancia entre observadores para la osteofitosis ha sido similar¹ y que, en nuestro caso, la media de edad de las mujeres era mayor.

Por último, Roux *et al.* parten de la hipótesis sugerida por Sornay-Rendu *et al.* de que la DEI incrementa el riesgo de fractura vertebral, y plantean un análisis para comprobar la hipótesis en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (101). Para ello, realizan un estudio de diseño transversal y analizan 410 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica. Las fracturas vertebrales fueron evaluadas de T4 a L4 utilizando el método de Genant, mientras que la artrosis fue evaluada mediante la escala de Lane a lo largo de toda la columna torácica y lumbar. Estos autores observaron una prevalencia de fractura vertebral de 52,4% y una relación inversa entre la artrosis de columna y la fractura vertebral. En las pacientes con osteofitosis en al menos una vértebra, la OR ajustada (por la edad y por el peso) fue de 0,38 (IC95% 0,17-0,86) y de 0,46 (IC95% 0,29-0,74) en las que tenían más de dos. Atendiendo a la DEI, las OR ajustadas fueron de 0,67 (IC95% 0,43-1,04) para las pacientes con al menos una DEI y

¹ En el estudio de Sornay-Rendu *et al.*, los valores de Kappa asociados a la osteofitosis torácica y a la osteofitosis lumbar fueron 0,76 (IC95% 0,44-0,87) y 0,75 (IC95% 0,56-0,93), respectivamente. En nuestro estudio, 0,87 (IC95% 0,76-0,99) y 0,72 (IC95% 0,56-0,87).

de 0,27 (IC95% 0,16-0,46) para las que presentaban al menos 3 DEI. Finalmente, en un análisis de conglomerados, identificaron un subgrupo de pacientes sin ninguna DEI, y otro subgrupo con al menos una DEI, y encontraron que la proporción de pacientes con más de tres fracturas vertebrales fue del 25,2% y del 15,9%, respectivamente. Por tanto, concluyeron que en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, la presencia de signos de espondiloartrosis (DEI y osteofitosis) se asoció con una menor prevalencia de fractura vertebral.

Sin embargo, podemos señalar que existen grandes diferencias entre el estudio de Roux *et al.* y el nuestro. En nuestro estudio, hemos analizado una muestra de población general que incluyó tanto a varones como a mujeres. Además, el patrón de presentación de las fracturas vertebrales es muy diferente al observado por nosotros: mientras que Roux *et al.* (101) observan una gran concentración de fracturas en la transición toracolumbar (T12-L1) y L3, nuestros resultados muestran un predominio de T7, T8 y T9. En nuestra opinión, esta diferente distribución de las fracturas, unido a la misma presentación bifásica de la osteofitosis y la DEI en la que coincidimos ambos trabajos, pudiera explicar el efecto protector que observan estos autores.

VI.4 CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE CAUSALIDAD

Nuestros resultados concuerdan en general con lo publicado sobre la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral.

Salvando algunas diferencias metodológicas, hay concordancia con las observaciones de Arden *et al* (110) y los dos trabajos de Sornay-Rendu *et al*

(46,111) comentados, en cuanto a la relación positiva que presentan la osteofitosis y la DEI torácicas con la fractura vertebral.

Por otro lado, la DEI es la expresión radiológica de la pérdida de altura asociada a la degeneración del disco intervertebral. Como se expuso en la Introducción, hay una evidencia creciente de que la degeneración discal puede desempeñar un importante papel mecánico y local en la aparición de la fractura vertebral, y nuestros resultados sobre imágenes radiológicas son asimismo congruentes con las observaciones de los estudios mecánicos e histológicos que ya hemos comentado.

Si bien el diseño de nuestro trabajo -casos y controles con casos prevalentes- no permite el cumplimiento del criterio de la relación temporal, se puede argumentar que en la relación observada entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral, se cumplen otros criterios clásicos de causalidad. Dichos criterios son la fuerza de la asociación (entre la DEI y la osteofitosis torácicas con la fractura vertebral, tanto en las mujeres como en los varones), la relación dosis-respuesta (en relación con el incremento de riesgo de fractura vertebral prevalente asociado a las formas moderadas y graves de la artrosis de columna torácica), la plausibilidad biológica (fundamentada en los estudios biomecánicos sobre la relación entre la degeneración del disco intervertebral y la fractura vertebral) y, por último, la consistencia (en cuanto a la concordancia de resultados con otros estudios que han investigado la relación entre la espondiloartrosis y la fractura, basándose en imágenes radiológicas).

VI.5 CUESTIONES NO ACLARADAS

A lo largo del trabajo han surgido algunas cuestiones que en nuestra opinión no han sido aclaradas de forma conveniente en la literatura.

En primer lugar, habría que señalar la posibilidad de que la degeneración discal pueda deberse a los cambios adaptativos (histológicos y mecánicos) que de forma secundaria aparecen tras una fractura vertebral, lo que iría en contra de nuestra hipótesis. En segundo lugar, la aparición conjunta en la columna lumbar distal de una alta frecuencia de DEI junto a una muy baja frecuencia de fractura vertebral. En tercer lugar, la relativa preservación de los cambios artrósicos en la transición toracolumbar, a pesar de coincidir con la observación de un pico en la frecuencia de las fracturas vertebrales. Por último, podemos mencionar las diferencias observadas entre ambos sexos respecto al papel protector de las mediciones de la DMO frente a la fractura vertebral.

Primera cuestión: La posibilidad de que la degeneración discal sea una consecuencia de los cambios reactivos a una fractura vertebral.

Como hemos señalado, hay evidencias de que la degeneración discal puede desencadenar una serie de cambios bioquímicos y mecánicos que, a modo de cascada degenerativa, pueden concluir en una fractura vertebral. Sin embargo, no se sabe con certeza si la fractura vertebral puede ser a su vez el origen de un proceso de agresión del disco intervertebral, que concluya con su degeneración fibrótica.

En este sentido, Oner *et al.*, hicieron un seguimiento de 2 años a 63 pacientes (33 hombres y 30 mujeres, con una media de edad de 36 años y un

rango de 17 a 60 años) que habían sufrido una fractura vertebral (112). Estos autores estudiaron los cambios que ocurrían en los espacios discales adyacentes a la fractura mediante resonancia magnética, y no encontraron cambios significativos tras los dos años de seguimiento. A juicio de los autores, sus resultados no apoyarían la hipótesis de un origen traumático de la enfermedad degenerativa del disco, pues la fractura por sí sola no fue causa suficiente para ocasionar la degeneración del disco intervertebral durante el período de observación del estudio.

En un estudio similar basado asimismo en imágenes de resonancia magnética, Afzal S *et al.* estudiaron a 37 pacientes de ambos sexos, mayores de 65 años (media de edad 80 ± 6 años, rango 67 a 96 años), con una fractura vertebral reciente debida a un trauma menor (113). Se excluyeron aquellos pacientes con una fractura debida a un traumatismo de alta intensidad, así como los pacientes con una fractura vertebral previa. El estudio evidenció que la proporción de discos con una señal de alta intensidad a los 6 días de producida la fractura vertebral fue significativamente mayor en el grupo fracturado que en el grupo control (pacientes con estenosis del canal lumbar, sin fractura), desapareciendo dicha imagen en un alto porcentaje de sujetos pocos meses después. Aunque el disco sano es una estructura relativamente avascular, un disco con signos de degeneración presenta un incremento de vasos sanguíneos, y a juicio de los autores, dicha señal de alta intensidad observada podría reflejar una hemorragia discal inducida sobre un disco degenerado, ante un traumatismo de baja intensidad. Sin embargo, concluyeron que no había evidencia de que estos cambios en la intensidad de

la señal de resonancia magnética, en los discos intervertebrales adyacentes a una fractura vertebral, tuvieron una repercusión clínica.

Asimismo cabe recordar el trabajo de Sornay-Rendu *et al.* (46), que tenía un diseño longitudinal, en el que se hacía referencia a la secuencia temporal de ambos fenómenos, y se señalaba que la DEI precedía a la fractura vertebral, y no al contrario.

A diferencia de estas observaciones, Wang *et al.*, en un estudio de 136 autopsias realizadas en varones en edad laboral y que ha sido publicado recientemente (114), demostraron que la presencia de una lesión en el platillo vertebral (que clasificaron como nódulo de Schmörl, fractura, erosión o calcificación) se asoció significativamente con una degeneración del disco adyacente, después de ajustar por la edad y el IMC. Además, estos autores observaron que cuanto más extensa era la lesión del platillo, tanto más grave era la degeneración del disco intervertebral. Por ello, plantean que las reacciones de reparación de la lesión del platillo vertebral podrían lesionar los canales de contacto e impedir que los nutrientes llegaran al disco. Además, sugieren que las lesiones de los platillos vertebrales alterarían la distribución de las presiones en el disco intervertebral, con una posible inhibición secundaria del metabolismo de las células contenidas en él. Ello ocasionaría finalmente un progresivo fallo estructural del disco, como han propuesto otros autores (115).

Segunda cuestión: En la zona distal de la columna lumbar se observó una alta frecuencia de DEI junto a una muy baja frecuencia de fracturas vertebrales

La alta frecuencia de cambios artrósicos en la zona lumbar media y distal junto a la práctica ausencia de fracturas vertebrales en dicha zona iría en contra de nuestra hipótesis de trabajo.

Cabe sin embargo señalar que los cuerpos vertebrales aumentan de tamaño a medida que descendemos en los niveles de la columna vertebral, y que dicho tamaño guarda relación con la mayor carga de fuerzas compresivas que soporta la columna lumbar. Así, las vértebras lumbares están diseñadas para soportar altas cargas de compresión, y ofrecen una geometría de mayores dimensiones a medida que aumenta la magnitud de las fuerzas a soportar. Por esta razón, las vértebras caudales son más voluminosas que las craneales, tanto en sus diámetros como en su altura. Además, los discos lumbares poseen una mayor altura en la parte anterior, contribuyendo a la lordosis lumbar y al aumento de la resistencia de la columna vertebral.

Se sabe, por otro lado, que las fracturas vertebrales lumbares son en general menos frecuentes que en otras zonas de la columna vertebral (116). En la hipótesis de nuestro estudio, se puede argumentar que si bien en esta zona los discos intervertebrales (principalmente, L4-L5 y L5-S1) son los que más carga soportan de todo el raquis y los que con más frecuencia presentan diferentes grados de degeneración (100), hay unos poderosos factores biomecánicos protectores frente a la fractura vertebral. Estos son la robustez de las vertebrae lumbares, la orientación sagital de las carillas apofisarias y la transferencia de carga a través del pilar posterior que ocasiona la curva lordótica. Estos factores de protección frente a la fractura podrían atenuar el efecto facilitador de la misma atribuido a la degeneración discal, contribuyendo

a la menor frecuencia de fracturas vertebrales que se observa en la columna lumbar.

Tercera cuestión: La transición toracolumbar presentó un pico en la frecuencia de la fractura vertebral, al tiempo que se mostró relativamente preservada de los cambios artrósicos

También es discordante con nuestra hipótesis la observación en la charnela toracolumbar de un pico en la frecuencia de la fractura vertebral, junto a una menor afectación tanto de osteofitosis como de DEI, en comparación con los segmentos torácico o lumbar.

Desde el punto de vista biomecánico, la unión toracolumbar supone la transición entre un segmento de una baja movilidad, la columna torácica, y un segmento de gran movilidad, la columna lumbar. Además, carece del soporte estabilizador de las parrillas costales y sus cuerpos vertebrales no tienen las dimensiones de las vértebras más caudales (116). Estos factores biomecánicos específicos, asociados a otros de índole general (como la pérdida ósea asociada a la edad o la deprivación estrogénica en la postmenopausia), pueden influir en la incidencia aumentada de fractura vertebral en esta región. Además, según nuestra hipótesis, la degeneración discal aumentaría la fragilidad del segmento anterior del cuerpo vertebral, lo que favorecería más aún la aparición de la típica deformidad en cuña que se suele observar en esta zona.

Por tanto, la mayor frecuencia de las fracturas en la charnela toracolumbar puede explicarse razonablemente, pero no se ha aclarado convenientemente por qué los cambios degenerativos son menos frecuentes

en esta zona (117). En nuestra opinión, a pesar de que podría tratarse, en efecto, de una menor afectación artrósica en términos absolutos, habría que considerar la posibilidad de que se trate de un falso “valle”, al encontrarse la charnela toracolumbar entre dos zonas, el segmento mediotorácico y la zona lumbar, que presentan un incremento importante de cambios degenerativos (Figuras 21, 22, 26 y 27).

Cuarta cuestión: La influencia de la DMO sobre la fractura vertebral fue distinta en ambos sexos

En los varones, la DMO en columna lumbar mostró un potente efecto protector frente a la fractura vertebral, con una OR ajustada de 0,32, IC95% 0,18-0,56, $p=0,0001$, mientras que la DMO en cadera total no influyó sobre ella (OR ajustada de 1,02, IC95% 0,59-1,77, $p=0,91$).

Sin embargo, y de forma inesperada, en las mujeres fue la DMO en cuello femoral la variable que presentó un mayor efecto protector frente a la fractura vertebral, con un valor de OR ajustada prácticamente idéntico al de la DMO en columna lumbar en los varones (OR de 0,33, IC95% 0,19-0,56, $p=0,0001$). Al tiempo, la DMO en columna lumbar también mostró una influencia protectora sobre el riesgo de fractura vertebral, aunque no significativa (OR ajustada de 0,79, IC95% 0,49-1,29, $p=0,36$).

En la revisión efectuada, no hemos encontrado ningún trabajo publicado que haya descrito este efecto protector de la DMO en cuello femoral frente a la fractura vertebral, en las mujeres. Habida cuenta de las asociaciones significativas del resto de covariables con la DMO (Tablas 11 y 26), cabe

especular que ésta pueda ejercer un papel intermedio en la interfaz entre ciertas variables (como son el peso, el IMC, el perímetro abdominal o el consumo de alcohol) y la fractura vertebral.

Por otro lado, también habría que considerar alguna diferencia específica entre ambas muestras, como puede ser el importante pico de osteofitosis lumbar que se observó en los varones y no en las mujeres. Este pico de frecuencia de la osteofitosis lumbar (Figura 21), unido a la fuerte correlación existente entre la osteofitosis lumbar y la DMO lumbar (Tabla 10), y a la práctica ausencia de las fracturas en la columna lumbar (Figura 23), pudieran explicar, al menos en parte, ese valor de OR ajustada de 0,32 que presenta la DMO lumbar en los varones.

VI.6 DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

En nuestra opinión, la principal debilidad que presenta nuestro estudio se relaciona con la elección de variables radiológicas para realizar la comparación principal. Es muy probable que haya ocurrido un sesgo de clasificación o de diagnóstico, por otro lado inherente a toda interpretación radiológica.

Para intentar reducir el impacto de este sesgo al mínimo nivel posible, se ha seguido un protocolo estricto. Una de las actuaciones preparatorias del estudio fue un análisis de la concordancia interobservador en la evaluación radiológica de la artrosis de la columna, en el que participaron una médico Especialista en Radiología Osea del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el investigador. En dicho análisis, la variable DEI torácica mostró

un grado de acuerdo (con un valor del coeficiente Kappa de 0,65, IC95% 0,45-0,84), que, si bien es aceptable, fue inferior al observado con las variables restantes (86). Este menor grado de acuerdo para la DEI torácica ha sido observado asimismo por otros autores (111), con los que también coincidimos en haber utilizado la misma escala de evaluación, la escala de Lane (84).

Sin duda, la causa reside en la dificultad que entraña valorar una disminución de tamaño en unos espacios intervertebrales torácicos ya reducidos *per se*. El estudio de fiabilidad nos ha mostrado que este inevitable sesgo de clasificación guarda una mayor relación con la evaluación de la DEI torácica que con el resto de imágenes (osteofitosis torácica, osteofitosis lumbar, DEI lumbar).

Sin embargo, entendemos que el estudio presenta asimismo varias fortalezas. En primer lugar, presenta resultados sobre una muestra amplia de hombres (n=507). Son muy escasos los trabajos sobre la relación entre la artrosis radiológica de la columna y la fractura vertebral que aportan resultados referentes al sexo masculino (78).

En segundo lugar, cabe señalar el uso de una metodología validada para la evaluación de la osteofitosis y la DEI, la escala de Lane (84), la cual ha sido recomendada para estudios epidemiológicos (118). Este método, además, ha sido el utilizado en investigaciones previas que han estudiado la relación entre la espondiloartrosis y la fractura vertebral (46,101,111), lo que ha posibilitado la comparación de resultados.

Por último, está el hecho de que la población analizada pertenece a un gran estudio prospectivo de base poblacional, la Cohorte Camargo, con la

ventaja añadida que ha supuesto en cuanto a la fiabilidad, grado de depuración y calidad global de los datos reclutados para el presente estudio.

VII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con fractura vertebral presentan una mayor prevalencia de osteofitosis y disminución del espacio intervertebral que los sujetos sin fracturas, especialmente en la columna torácica.
2. En un segmento vertebral muy definido, la zona media de la columna torácica, se observa una mayor frecuencia de osteofitosis, disminución del espacio intervertebral y de fractura vertebral, tanto en las mujeres como en los varones.
3. Esta aparente relación entre la artrosis de la columna torácica y la fractura vertebral ha sido confirmada en el análisis estadístico, tras ajustar por una serie de covariables que potencialmente pueden influir en ella.
4. En los varones, la asociación entre la artrosis de la columna torácica y la fractura vertebral fue independiente de la edad, la DMO en columna lumbar, la DMO en cadera total, la presencia de una fractura previa, el perímetro abdominal, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol.
5. En las mujeres, la asociación se mantuvo significativa tras ajustar por la edad, la presencia de fractura previa, la DMO en columna lumbar, la DMO en cuello femoral, la edad de menopausia, los años de menopausia, el consumo de alcohol y el ejercicio físico.

6. La asociación observada entre la artrosis de la columna torácica y la fractura vertebral cumple varios criterios epidemiológicos de causalidad. Exceptuando el criterio de la relación temporal debido al diseño del estudio, se cumplen los criterios de la fuerza de la asociación (basada en los valores de *odds ratio* asociados a la osteofitosis y la disminución del espacio intervertebral en la columna torácica), la relación dosis-respuesta (en relación con el incremento del riesgo de fractura vertebral prevalente asociado a las formas moderadas y graves de la espondiloartrosis torácica), la plausibilidad biológica (fundamentada en los estudios biomecánicos sobre la relación entre la degeneración del disco intervertebral y la fractura vertebral) y, por último, la consistencia (en cuanto a la concordancia de nuestros resultados con otros estudios que han investigado la relación entre la espondiloartrosis y la fractura, basándose en imágenes radiológicas).

7. En conclusión, en nuestro trabajo se comprueba que el riesgo de fractura vertebral prevalente aumenta de forma significativa e independiente en las mujeres postmenopáusicas y en varones mayores de 50 años que presentan signos radiológicos de espondiloartrosis torácica, concretamente osteofitosis y disminución del espacio intervertebral.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años, de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:326-31.
2. Sosa Henríquez M. La fractura vertebral. Una entidad en busca de definición. *Med Clin (Barc)* 2000;115:661-2.
3. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010-8.
4. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
5. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000;115:650-3.
6. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1989;149:2445-8.
7. Myers ER, Wilson SE. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine.*1997;22(24 Suppl):25S-31S.
8. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WH, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota (1985-89). *J Bone Miner Res.*1992;7:221-7.
9. Hernández Hernández JL, Fidalgo González I, López-Calderón M, Olmos Martínez JM, González Macías J. Diagnóstico de osteoporosis mediante la radiografía lateral de tórax. *Med Clin (Barc)* 2001;117:734-6.
10. Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The course of the acute vertebral body fragility fracture: its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. *Eur Spine J.* 2008;17:1380-90.
11. Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The prognosis for pain, disability, activities of daily living and quality of life after an acute osteoporotic vertebral body fracture: its relation to fracture level, type of fracture and grade of fracture deformation. *Eur Spine J.* 2009;18:77-88.
12. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobson SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001-5.

13. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1999;159:1215-20.
14. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women. *Lancet.* 1999;353:878-82.
15. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scout JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11:556-61.
16. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999;14:821-8.
17. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320-3.
18. Delmas PD, Genant HK, Crans GG. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003;33(4):522-32.
19. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K. Risk factors for menopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1985;78:95-100.
20. Lunt M, Masaryk P, Scheit-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, Falch JA, Hammermeister G, Reid DM, Benevolenskaya L, Weber K, Cannata J, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ, Reeve J. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporos Int.* 2001;12:688-98.
21. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteopor Rep.* 2006;4(3):96-102.
22. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Dubouef F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1813-19.
23. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108-12.
24. Consensus Conference: Osteoporosis. Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
25. Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH Jr, Avioli LV. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int.* 1992;51:169-72.

26. Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Seeman E. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone*. 2006;38:694-700.
27. Hernandez CJ, Keaveney TM. A biomechanical perspective on bone quality. *Bone*. 2006;39:1173-81.
28. Stokstad E. Bone quality fills holes in fracture risk. *Science*. 2005;308:1580.
29. Sievänen H, Kannus P, Järvinen TLN. Bone quality: an empty term. *PLoS Med* 4(3): e27. doi:10.1371/journal.pmed.0040027.
30. Arnett T. Estructura y remodelado del hueso. En: Riancho Moral JA y González Macías J. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. Jarpyo editores, S.A. Madrid, 2004, p.1-6.
31. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002;359:1841-50.
32. Caeiro Rey JR, Dapía Robleda S. Biomecánica y geometría ósea. En: *Calidad ósea en la menopausia. Guía Clínica de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia*. 2009;p.48.
33. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1993;53(Suppl 1):S121-5.
34. Banse X, Devogelaer JP, Munting E, Delloye C, Cornu O, Grynpass M. Inhomogeneity of human vertebral cancellous bone: Systematic density and structure patterns inside the vertebral body. *Bone*. 2001;28:563-71.
35. Marshall D, Johnell O, Wedell M. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-9.
36. Schuit SCF, van der Klift M, Weel AEAM et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34:195-202.
37. Foss M, Byers P. Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis*. 1972;31:259-64.
38. Solomon L, Schnitzler CM, Browett JP. Osteoarthritis of the hip: the patient behind the disease. *Ann Rheum Dis*. 1982;41:118-25.
39. Healey JH, Vigorita VJ, Lane JM. The coexistence and characteristics of osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(4):586-92.

40. Dequeker J, Goris P, Uytterhoeven R. Osteoporosis and osteoarthritis (osteoarthrosis). Anthropometric distinctions. *JAMA*. 1983;249(11):1448-51.
41. Knight SM, Ring EF, Bhalla AK. Bone mineral density and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1025-6.
42. Drees P, Decking J, Ghezel-Ahmadi V, Delank KS, Wilhelm B, Eckardt A. The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover. *Z Rheumatol*. 2005;64(7):488-9.
43. Mäkinen TJ, Alm JJ, Laine H, Svedström E, Aro HT. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone*. 2007;40(4):1041-7.
44. Haara MM, Arokoski JPA, Kröger H, Kärkkäinen A, Manninen P, Knetk P, Impivaara O, Heliövaara M. Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. *Rheumatology*. 2005;44:1549-54.
45. Castaño-Betancourt MC, Rivadeneira F, Bierma-Zeinstra S, Kerkhof HJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Van-Meurs JB. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and its relation to osteoporotic fracture risk. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov 30. doi: 10.1002/art.37792 (Epub ahead of print)
46. Sornay-Rendu E, Allard Ch, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Disc space narrowing as a new factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1262-9.
47. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, Barrow KD, Harris F, Felson D, Peterfy C, Visser M, Harris TB, Wang BW, Kritchevsky SB, for the Health, Aging and Body Composition Study. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3516-25.
48. Calvo E, Castañeda S, Largo R, Fernández-Valle ME, Rodríguez-Salvanés F, Herrero-Beaumont G. Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(1):69-77.
49. Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Balliere's Clin Rheumatol*. 1997;11:695-710.
50. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Malik R, Arnsten JH. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med*. 2008;121:406-18.
51. O'Neill TW, McCloskey EV, Kanis JA, Bhalla AK, Reeve J, Reid DM, Todd C, Woolf AD, Silman AJ. The distribution, determinants and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population-based survey. *J. Rheumatol*. 1999;26(4):842-8.

52. Dargent-Molina P, Potiers F, Bréart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteopor Int.* 2000;11:881-8.
53. Simpson EK, Parkinson IH, Manthey B, Fazzalari NL. Intervertebral disc disorganization is related to trabecular bone architecture in the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2001;16:681-7.
54. Pollintine P, Dolan P, Tobias JH, Adams MA. Intervertebral disc degeneration can lead to “stress-shielding” of the anterior vertebral body -A cause of osteoporotic vertebral fracture? *Spine.* 2004;29:774-82.
55. Adams MA, Pollintine P, Tobias JH, Wackley GK, Dolan P. Intervertebral disc degeneration can predispose to anterior vertebral fractures in the thoracolumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1409-16.
56. Miralles RC. *Biomecánica dirigida del aparato locomotor.* Barcelona: Masson SA, 1998.
57. Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine.* 1990;15:402-10.
58. Schollum ML, Robertson PA, Broom ND. A microstructural investigation of intervertebral disc lamellar connectivity: detailed analysis of the translamellar bridges. *J Anat.* 2009;214:805-16.
59. Errington RJ, Puustjarvi K, White IR, Roberts S, Urban JP. Characterisation of cytoplasm-filled processes in cells of the intervertebral disc. *J Anat.* 1998;192:369-78.
60. Adams MA. Basic science of spinal degeneration. *Surgery.* 2012;30(7):347-50.
61. Dunlop RB, Adams MA, Hutton WC. Disc space narrowing and lumbar facet joints. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984;66:706-10.
62. Urban JPG, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc (Review). *Arthritis Res Ther.* 2003;5:120-30.
63. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration and what causes it? *Spine.* 2006;31:2151-61.
64. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, Aebi M, Alini M. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing and degeneration. *J Clin Invest.* 1996;98:996-1003

65. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16: 494-502.
66. Pye SR, Reid DM, Adams JE, Silman AJ, O'Neill TW. Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:234-8.
67. Pye SR, Reid DM, Lunt M, Adams JE, Silman AJ, O'Neill TW. Lumbar disc degeneration: association between osteophytes, end-plate sclerosis and disc space narrowing. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:330-3.
68. Haughton V. Imaging intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(Suppl 2):15-20.
69. Benneker LM, Heini PF, Anderson SE, Alini M, Ito K. Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J.* 2005;14(1):27-35.
70. Kopperdahl DL, Roberts AD, Keaveny TM. Localized damaging vertebral bone is most detrimental in regions of high strip energy density. *J Biomech Eng.* 1999;121:622-8.
71. Goodship AE, Lanyon LE, McFie H. Functional adaptation of bone to increased stress: an experimental study. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:539-46.
72. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:397-402.
73. Bassej EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW. Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *J Bone Miner Res.* 1998;1805-13.
74. Dai L. The relationship between vertebral body deformity and disc degeneration in lumbar spine of the senile. *Eur Spine J.* 1998;7:40-4.
75. Brandt KD, Slemenda CW. Osteoarthritis: Epidemiología, patología y patogenia. En: *Primer of the Rheumatic Diseases, décima edición (Esp)*. Arthritis Foundation. Atlanta, 1993, p. 17.
76. Kramer JS, Yelin EH, Epstein WV. Social and economic impacts of four musculoskeletal conditions: a study using national community-based data. *J Rheumatol.* 1983;26:901-7.
77. van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine.* 1997;22(4):427-34.

78. Jones G, White C, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. Prevalent vertebral deformities: relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1996;6:233-9.
79. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P, Nan D, Llorca J, González-Macías J. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause*. 2010;17:955-61 .
80. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Castillo J, Valero C, Pérez Pajares I, Nan D, González-Macías J. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas*. 2010;65:396-402.
81. Castillo Obeso J. Epidemiología de la cefalea crónica diaria en la población general. (Tesis Doctoral) Universidad de Cantabria, 1998.
82. Riancho JA, Valero C, Hernández JL, Olmos JM, Paule B, Zarrabeitia A, Gonzalez-Macías J. Biomechanical indices of the femoral neck estimated from the standard DXA output: age- and sex-related differences. *J Clin Densitomet*. 2007;10:39-45.
83. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137-48.
84. Lane NE, Nevitt MC, Genant HK, Hochberg MC. Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1911-18.
85. Digital Atlas of the Spine. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, EEUU. Disponible en: <http://archive.nlm.nih.gov/proj/atlas/index.php>
86. Pariente E, Landeras R, Olmos JM, Hernández JL, Ramos C, Pinedo G. Concordancia interobservador en el diagnóstico radiológico de artrosis de columna y fractura vertebral: La Cohorte Camargo. Comunicación-Poster al XIV Congreso SEIOMM. *Rev Mult Gerontol*. 2009 (Supl. 1):30.
87. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
88. Aguayo Canela M, Lora Monge E: Cómo hacer una regresión logística binaria “paso a paso” (II): análisis multivariante. Docuweb Fabis nº 0702013. Disponible en: http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion_logistica_2r.pdf
89. IBM: Conditional logistic regression using COXREG. Disponible en: <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21477360>.
90. Fiuza MD, Rodríguez Pérez JC. La regresión logística: una herramienta versátil. *Nefrología*. 2000;20(6):495-500.

91. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995;104:661-70.
92. Varela G, Jiménez MF, Novoa N. Aplicabilidad de un modelo predictivo de muerte por resección de cáncer de pulmón a la toma de decisiones individualizadas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:249-52.
93. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, New York: John Wiley and sons;1989.
94. Molinero LM. Verificación de los modelos de supervivencia de Cox. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (Página web): Bioestadística. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/residuosCox.htm>
95. Kramer PA. Prevalence and distribution of spinal osteoarthritis in women. *Spine.* 2006;24:2843-8.
96. Pye SR, Reid DM, Smith R, Adams JE, Nelson K, Silman AJ, O'Neill TW. Radiographic features of lumbar disc degeneration and self-reported back pain. *J Rheumatol.* 2004;31:753-8.
97. Nathan H. Osteophytes of the vertebral column. *J. Bone Joint Surg.*1962. Vol 44-A, N° 2.
98. Al-Rawahi M, Luo J, Pollintine P, Dolan P, Adams MA. Mechanical function of vertebral body osteophytes, as revealed by experiments on cadaveric spines. *Spine.* 2011;36:770-7.
99. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J. Rheumatol.* 1995;22:932-6.
100. Miller JA, Schmak C, Schulk AB. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine.* 1988;13:173-8.
101. Roux C, Fechtbaum J, Briot K, Cropet C, Liu-Léague S, Marcelli C. Inverse relationship between vertebral fractures and spine osteoarthritis in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:224-8.
102. Battié MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine.* 2004;29:2679-90.
103. Battié MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study. *Spine.* 2008;33:2801-8.

104. Eastell R, Cedell SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ III. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 1991;6:207-15.
105. Melton LJ III, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology in vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1000-11.
106. Mann T, Oviatt SK, Wilson D, Nelson D, Orwoll ES. Vertebral deformity in men. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1259-65.
107. Hedlund LR, Gallagher JC, Meeger C, Stoner S. Change in vertebral shape in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:168-72.
108. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, O'Neill TW and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Number and Type of Vertebral Deformities: Epidemiological Characteristics and Relation to Back Pain and Height Loss. *Osteoporos Int.* 1999;9:206-13.
109. Goh S, Tan C, Price RI, Edmonston SJ, Song S, Davis S, Singer KP. Influence of age and gender on thoracic vertebral body shape and disc degeneration: an MR investigation of 169 cases. *J Anat.* 2000;197:647-57.
110. Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: The Chingford study. *Br J Rheumatol.* 1996;35(12):1299-1304.
111. Sornay-Rendu E, Munoz F, Dubœuf F, Delmas PD. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1994-9.
112. Oner FC, van der Rijt R, Ramos LMP, Dhert W, Verbout AJ. Changes in the disc space alter fractures of the thoracolumbar spine. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80-B:833-9.
113. Afzal S, Akbar S. Magnetic resonante imaging of lumbar intervertebral discs in elderly patients with minor trauma. *Eur J Radiol.* 2009;70(2):352-6.
114. Wang Y, Videman T, Battié MC. Lumbar vertebral endplate lesions. Associations with disc degeneration and back pain history. *Spine.* 2012;37:1490-6.
115. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine.* 2000;25:1625-36.
116. Benzel EC. Biomechanics of spine stabilization, p. 11. Rolling Meadows: American Association of Neurological Surgeons; 2001.

117. Maigne R. Thoracolumbar junction syndrome, a source of diagnostic errors. *Maîtrise Orthopédique* (revista electrónica). Disponible en: http://www.maitrise-orthop.com/corpusmaitri/orthopaedic/mo70_maigne_thoracolumbar/index.shtml

118. Kettler A, Wilke HJ. Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration. *Eur Spine J.* 2006;15:705-18.

IX. ANEXOS

IX.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

El estudio en el que le proponemos participar va a consistir en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y realizar unas determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía de la columna y se medirá la densidad mineral ósea por densitometría.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en quien se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D). También se obtendrá una muestra de 5 ml de sangre que se almacenará para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Las pruebas que se van a realizar no implican ningún peligro. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

Los datos obtenidos son rigurosamente confidenciales y serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Confidencialidad de Datos Personales (Ley Orgánica 15/1999), y el material genético sólo será utilizado para investigar sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Nadie tendrá acceso a ellos. Usted tiene derecho a solicitarnos en cualquier momento que eliminemos de los registros sus datos personales y a recibir los resultados de las exploraciones que le hagan.

Don/ña
Dirección:

con DNI:
y Teléfono:

por medio de la presente reconozco:

1. Que he sido informado por _____ de los objetivos del *“Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria”*
2. Que he comprendido todos los objetivos del estudio.
3. Entiendo que mi participación es voluntaria, que tengo derecho al acceso a todos mis datos y que puedo retirarme voluntariamente en cualquier momento del mismo sin que por ello se altere en lo más mínimo mi asistencia médica.

En prueba de ello, firmo el presente en Camargo a

Fdo: _____

Fdo Dr.: _____

IX.2 PROTOCOLO DE EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

En la valoración de la espondiloartrosis se recogerán las siguientes variables: Osteofitosis (número y grado), Disminución del espacio intervertebral (número y grado), Artrosis de columna torácica (grado), Artrosis de columna lumbar (grado):

- **OSTEOFITOSIS:**

- Número de vértebras con osteofitosis
- Grado de osteofitosis

En ambos casos, en la columna torácica y en la columna lumbar.

- **DISMINUCIÓN DEL ESPACIO INTERVERTEBRAL (DEI):**

- Número de DEI
- Grado de DEI

En ambos casos, en la columna torácica y en la columna lumbar

Procedimiento:

La evaluación de las variables “osteofitosis” y “disminución del espacio intervertebral” se realizará según el método de Lane. Así, serán evaluados los espacios intervertebrales (desde T4-T5 hasta L5-S1) y los cuerpos vertebrales (entre T4 y L5). Para ello **se asignará a cada uno de los espacios discales y a cada uno de los cuerpos vertebrales**, un grado entre 0 y 3, de acuerdo con la presencia y gravedad de la osteofitosis y la disminución del espacio intervertebral (DEI), como se muestra en la tabla siguiente:

Grado	Osteofitosis	Disminución del espacio intervertebral
0	No	No
1	Ligera	Ligera (< 50%)
2	Moderada	Moderada (≥ 50 y < 80%)
3	Grave	Grave ($\geq 80\%$)

Posteriormente, se definirá un **grado de osteofitosis y de DEI en la columna torácica y lumbar**, que corresponderá al nivel del cuerpo vertebral o espacio intervertebral con mayor grado de afectación.

- **ARTROSIS DE COLUMNA TORÁCICA:** Definición: Cualquier grado de osteofitosis y/o cualquier grado de DEI, a nivel de la columna torácica.
- **ARTROSIS DE COLUMNA LUMBAR:** Definición: Cualquier grado de osteofitosis y/o cualquier grado de DEI, a nivel de la columna lumbar.

Procedimiento:

La gravedad de la artrosis torácica o lumbar se establecerá de acuerdo con la siguiente escala:

Gravedad de la espondiloartrosis	Definición
Grado 0	Normal
Grado 1 (artrosis leve)	Ligera osteofitosis y/o ligera disminución del espacio intervertebral
Grado 2 (artrosis moderada o grave)	Moderada o grave osteofitosis y/o moderada o grave disminución del espacio intervertebral

Las dudas serán resueltas recurriendo al atlas digital de la US National Library of Medicine (*Digital Spine Atlas*).

Por último, se hacen necesarias unas consideraciones sobre dos procesos, la hiperostosis esquelética idiopática difusa o enfermedad de Forestier-Rotés, y las anomalías de la transición lumbosacra.

1. HIPEROSTOSIS ESQUELETICA IDIOPATICA DIFUSA (HEID)

La HEID es una patología cuya prevalencia aumenta con la edad y que se caracteriza por una tendencia a la osificación de tendones, ligamentos, periostio y cápsulas articulares, tanto espinales como extraespinales. El diagnóstico se suele realizar según los criterios sugeridos por Resnick (1989):

- Presencia de osificaciones exuberantes en la cara anterolateral de al menos 4 vértebras contiguas u osificación del ligamento longitudinal anterior.
- Una relativa preservación del espacio intervertebral en el segmento afecto y ausencia de cambios degenerativos en el disco.
- Ausencia de afectación de las articulaciones sacroilíacas (erosiones, esclerosis, disminución del espacio intraarticular)

Los dos primeros criterios ayudan a distinguirla de la espondiloartrosis, y el tercero, de la espondilitis anquilosante. Si bien la HEID puede aparecer como entidad aislada, puede coexistir con otras patologías, siendo la asociación más frecuente la que se da con la artrosis en el anciano.

A los efectos del estudio, ante un paciente con signos radiológicos que sugieran una HEID, se hará constar dicha circunstancia en su Hoja de

recogida de Datos. Si además de ello presenta signos de espondiloartrosis, se reflejarán tanto el grado de osteofitosis como de DEI.

2. LAS ANOMALIAS DE LA TRANSICION LUMBOSACRA

Aparecen entre el 3 y el 5% de la población, y en dos terceras partes son sacralizaciones. La vértebra de transición puede tomar una disposición simétrica o asimétrica en su forma y tener diferentes grados de asimilación a uno u otro segmento; así, se habla de lumbarización o sacralización y en este último caso, el disco L5-S1 suele ser hipoplásico.

En la actualidad, hay evidencia de que el disco lumbar inmediatamente por encima de la vértebra transicional presenta mayor degeneración que el resto de discos. Por lo tanto, una posible observación en el estudio es la triada compuesta por: Vértebra transicional (anomalía en la transición lumbosacra), junto a una DEI en el espacio contiguo a la vértebra transicional, y una ausencia de signos de lumboartrosis.

Aunque en este caso concreto la DEI no es una variable subrogada de artrosis, dada la posible relación entre vértebra transicional y degeneración del disco lumbar por encima de la misma, en el caso de observar una anomalía en la transición lumbosacra, se recogerá -si existe- una DEI y su gradación.

La numeración de las vértebras lumbares ante una lumbarización o sacralización se hará siguiendo el método clásico de comenzar la numeración de las vértebras lumbares a partir de la última vértebra con costillas asociadas, que corresponde a T12.

IX.3 RESULTADOS DE SPSS® (REGRESION DE COX) Y STATA® (REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL) PARA LA MUESTRA APAREADA DE MUJERES

Figura 36: Resultados de SPSS®: Regresión de Cox (modelo final)

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
DICOT_OF_CT	,797	,292	7,459	1	,006	2,219	1,252	3,931
DICOT_DEI_CT	,593	,285	4,324	1	,038	1,809	1,035	3,164
DICOT_FXPREVIA	,296	,289	1,046	1	,306	1,344	,762	2,371
DICOT_DMO_CL	-,227	,248	,835	1	,361	,797	,490	1,296
DICOT_CUELLOFEM	-1,109	,277	16,046	1	,000	,330	,192	,568
DICOT_EDAD_MENOP	,060	,322	,034	1	,853	1,061	,565	1,993
años_en_menopausia	,057	,030	3,610	1	,057	1,058	,998	1,122
DICOT_ALCOHOL	,313	,344	,829	1	,363	1,368	,697	2,684
DICOT_EJERCICIO	-,159	,247	,412	1	,521	,853	,525	1,385

Figura 37: Resultados de STATA®: Regresión logística condicional (OR ajustadas)

var85	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
var77	2.218904	.647515	2.73	0.006	1.2524 3.931281
var81	1.809189	.5158325	2.08	0.038	1.034644 3.163566
var11	1.344436	.3890293	1.02	0.306	.7624903 2.370532
var39	.7971128	.1977697	-0.91	0.361	.4901515 1.296311
var41	.3300504	.0913347	-4.01	0.000	.1918791 .5677185
var7	1.061339	.3412826	0.19	0.853	.5651232 1.993266
var8	1.058488	.0316677	1.90	0.057	.998205 1.122411
var20	1.367729	.4704611	0.91	0.363	.6969641 2.684046
var24	.8531404	.2110327	-0.64	0.521	.5253726 1.385395

Figura 38: Resultados de STATA®: Regresión logística condicional (Coeficientes B)

var85	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
var77	.7970136	.2918174	2.73	0.006	.2250619 1.368965
var81	.5928786	.2851181	2.08	0.038	.0340574 1.1517
var11	.2959745	.2893625	1.02	0.306	-.2711655 .8631145
var39	-.2267591	.2481075	-0.91	0.361	-.7130408 .2595227
var41	-1.10851	.2767296	-4.01	0.000	-1.65089 -.5661297
var7	.0595315	.3215585	0.19	0.853	-.5707115 .6897745
var8	.0568413	.0299179	1.90	0.057	-.0017966 .1154792
var20	.313152	.3439724	0.91	0.363	-.3610214 .9873254
var24	-.1588311	.2473599	-0.64	0.521	-.6436476 .3259854

