



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA
EN LA MUJER**

DOCTORANDO:

MARÍA PÉREZ ÁRGUEDAS

DIRECTORES:

FRANCISCO NOHALES ALFONSO

ERNESTO BAS ESTEVE

VALENCIA, MAYO 2022



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA
EN LA MUJER

DOCTORANDO:

MARÍA PÉREZ ÁRGUEDAS

DIRECTORES:

FRANCISCO NOHALES ALFONSO

ERNESTO BAS ESTEVE

VALENCIA, MAYO 2022

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA
EN LA MUJER**

DOCTORANDO:

MARÍA PÉREZ ÁRGUEDAS, licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia y
médico especialista en Obstetricia y Ginecología

DIRECTORES:

FRANCISCO NOHALES ALFONSO

ERNESTO BAS ESTEVE

VALENCIA, MAYO 2022

D. Francisco Nohales Alfonso, Profesor Asistencial Asociado al Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia del Hospital Politécnico y Universitario La Fe.

CERTIFICA que;

El trabajo de investigación titulado **“EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN LA MUJER”** ha sido realizado íntegramente bajo mi dirección por Dña. María Pérez Arguedas. Dicho trabajo expuesto en esta memoria está concluido y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,

**FRANCISCO
JOSE|NOHALES|
ALFONSO**

Firmado digitalmente por FRANCISCO JOSE|
NOHALES|ALFONSO
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=FRANCISCO JOSE|NOHALES|ALFONSO,
serialNumber=22671935F,
givenName=FRANCISCO JOSE, sn=NOHALES
ALFONSO, ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2022.09.27 14:06:23 +02'00'

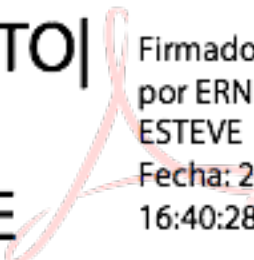
Fdo. D. Francisco Nohales Alfonso

D. Ernesto Bas Esteve, médico adjunto especialista en Obstetricia y Ginecología del Hospital Politécnico y Universitario La Fe.

CERTIFICA que;

El trabajo de investigación titulado **“EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN LA MUJER”** ha sido realizado íntegramente bajo mi dirección por Dña. María Pérez Arguedas. Dicho trabajo expuesto en esta memoria está concluido y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,

**ERNESTO|
BAS|
ESTEVE**  Firmado digitalmente
por ERNESTO|BAS|
ESTEVE
Fecha: 2022.09.27
16:40:28 +02'00'

Fdo. D. Ernesto Bas Esteve

Agradecimientos:

A mi Director de Tesis el Doctor Francisco Nohales Alfonso, por ir siempre más allá en su dedicación al cuidado de las mujeres. Porque su afán incansable de descubrir y mejorar deja escuela y un referente en todos los que le hemos conocido como compañero, y calidad de vida en todos los que le han conocido como pacientes.

A mi codirector de tesis el Doctor Ernesto Bas Esteve, con el que tengo la suerte de compartir mi vida, por confiar siempre en mis capacidades e incluso otorgarme más de las que yo misma me atribuyo. Nunca me canso de admirarte.

A mis compañeros del Área Clínica de imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe; por su colaboración desinteresada en este proyecto.

A todas las entidades como la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia que han premiado nuestro esfuerzo en sus congresos.

A mis compañeros del servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Manises, mi familia hospitalaria, por darle luz a los días grises que nos ha tocado vivir.

Y por último y más importante, a mi familia; el motor de mi vida y el único motivo que me impulsa a mejorar. Por su apoyo y su tesón, que me han empujado (y obligado en el caso de mi madre) siempre a no tirar la toalla. Todo lo que soy (si es que es bueno) se lo debo a ellos.

ÍNDICE

1	Introducción	3
1.1	Osteoporosis	3
1.1.1	Osteoporosis y sus definiciones.....	3
1.1.2	Epidemiología y coste económico.....	5
1.1.3	Fisiopatología.....	8
1.1.4	Estratificación del riesgo	13
1.1.5	Escenario actual	18
1.1.5.1	Técnicas de imagen diagnósticas.....	18
1.1.5.2	Estrategias de prevención.....	20
1.1.5.3	Tratamiento farmacológico	22
1.2	Prolapso Órganos Pélvicos	28
1.2.1	Definición y diagnostico	28
1.2.2	Epidemiología	30
1.2.3	Etiología del Prolapso de Órganos pélvicos	31
2.	Justificación del estudio.....	41
2.1	Antecedentes en la literatura	41
2.2	Plausibilidad biológica	43
3.	Material y método.....	47
3.1	Hipótesis y objetivo del estudio	47
3.2	Diseño del estudio	47
3.3	Aspectos éticos y legales.....	47
3.4	Población.....	48
3.5	Recogida de datos	49
3.6	Pruebas complementarias y su valoración	50
3.7	Metodología	51
3.8	Base de datos	58

4. Resultados.....	63
4.1 Población del estudio	63
4.1.1 Análisis descriptivo	63
4.1.1.1 Análisis descriptivo global.....	63
4.1.1.2 Análisis descriptivo de pacientes con POP y No POP.....	70
4.1.2 Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas	76
4.2 POBLACIÓN QUIBIM	80
4.2.1 Análisis descriptivo	80
4.2.1.1 Análisis descriptivo global.....	80
4.2.1.2 Análisis descriptivo de pacientes con POP y No POP.....	87
4.2.2 Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas	93
4.2.3 Análisis del estudio radiológico de biomarcadores de imagen de QUIBIM®	97
4.2.3.1 Resultados T de Student	98
4.2.3.2 Resultados de regresión logística	102
5. Discusión	107
5.1 Nuestros resultados.....	107
5.2 Factores de riesgo para fractura.....	115
5.3 A cerca del diagnóstico radiológico	120
5.4 A cerca del los estudios previos	121
5.5 A cerca de la plausibilidad biológica.....	123
5.6 A cerca de las repercusiones de nuestro estudio.	124
6. Conclusiones finales	129
7. Referencias bibliograficas	133
7.1 Apéndice 1.....	146
7.2 Apéndice 2.....	149
7.2.1 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	149
7.3 Apéndice 3.....	154
7.4 Apéndice 4.....	155

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

OMS: Organización mundial de la Salud.

DMO: Densidad Mineral Ósea

DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

DE: Desviaciones estándar

FRAX: Fracture Risk Assessment

TBS: Trabecular Bone Score

M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos

IL-1: Interleukina 1

IL-6: Interleukina 6

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TGF β : Factor de crecimiento β

POP: Prolapso de órganos pélvicos

P1NP: propéptido amenoterminal del procolágeno tipo I

CTX: telopeptido carboxiterminal del colágeno I

RANKL: ligando del activador del receptor NF κ B

OPG: Osteoprognerina

SERM: Modulador selectivo de los receptores estrogénicos

IU: Incontinencia urinaria

IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo

IF: Incontinencia fecal

DSP: Disfunciones del suelo pélvico

IMC: Índice de Masa Corporal

ARN: Ácido Ribonucleico

mARN: Ácido Ribonucleico Mensajero

MPP: Metaloproteinasas

TIMP: Inhibidores tisulares de metaloproteinasas

MMP-2: Metaloproteinasas de matriz-2

GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix

FIV: Factor de inflación de la varianza

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; hábitos de vida y antecedente de fractura.	64
Tabla 2.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; historia ginecológica y obstétrica.	65
Tabla 3.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; IMC y POP.	67
Tabla 4.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; DMO.....	68
Tabla 5.	Tabla 9. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; Pruebas complementarias.....	69
Tabla 6.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	71
Tabla 7.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Historia ginecológica y obstétrica. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo	73
Tabla 8.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Pruebas complementarias. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo. ..	74
Tabla 9.	Resultados del contraste de la hipótesis de normalidad en cada variable de la base de datos, valorada en cada grupo de estudio (No POP, Sí POP). (*): variables que siguen una distribución normal en ambos grupos.....	75
Tabla 10.	Estudio de factores de riesgo asociados con la presencia de fracturas en la radiografía de las pacientes. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo	77
Tabla 11.	Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de columna.	79
Tabla 12.	Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de cadera. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	79
Tabla 13.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; hábitos de vida y antecedente de fractura. Población QUIBIM®.....	81
Tabla 14.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; historia ginecológica y obstétrica. Población QUIBIM®.	82
Tabla 15.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; IMC y POP. Población QUIBIM®.	84

Tabla 16.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; DMO. Población QUIBIM®.	85
Tabla 17.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; Pruebas complementarias. Población QUIBIM®.	86
Tabla 18.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	88
Tabla 19.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Historia ginecológica y obstétrica. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	90
Tabla 20.	Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Pruebas complementarias. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	91
Tabla 21.	Resultados del contraste de la hipótesis de normalidad en cada variable de la base de datos, valorada en cada grupo de estudio (No POP, Sí POP). Población QUIBIM®. (*): variables que siguen una distribución normal en ambos grupos.	92
Tabla 22.	Estudio de factores de riesgo asociados con la presencia de fracturas en la radiografía de las pacientes. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.	94
Tabla 23.	Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de columna. Población QUIBIM®.	96
Tabla 24.	Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de cadera. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo. Población QUIBIM®.	96
Tabla 25.	Variables significativas obtenidas con t-Student y su significación.	99
Tabla 26.	Vertebras con características que aportan diferencias significativas entre pacientes POP y No POP.	100
Tabla 27.	Pruebas matemáticas que aseguran capacidad predictiva, ajuste y bondad del modelo.	102
Tabla 28.	Resultados de clasificación del modelo.	102
Tabla 29.	Variables incluidas en el modelo y su significación.	103
Tabla 30.	Variables incluidas en el modelo y su FIV.	104

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES:

Ilustración 1.	Mecanismos de regulación de la resorción ósea. Tomado de Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea.....	11
Ilustración 2.	Marcadores bioquímicos empleados en la clínica fruto de la actividad de osteoclastos y osteoblastos. Tomada de Pérez-López FR et al. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D.	17
Ilustración 3.	Ejemplo de informe de resultados de una densitometría.	18
Ilustración 4.	La puntuación TBS utiliza imágenes estándar de DEXA para evaluar la falta de homogeneidad de la textura ósea y medir la calidad del hueso y el riesgo de fractura. Tomado de Mayo Clinic, new tools to predict fracture risk.	19
Ilustración 5.	Eficacia antifractura de los principales tratamientos. Tomado de MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.....	27
Ilustración 6.	Esquema de elección de tratamiento. Tomado de MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.....	28
Ilustración 7.	Maduración del colágeno. A medida que el tejido madura, las fibras de colágeno inmaduras con enlaces divalentes (1) se convierten en fibras de colágeno maduras con enlaces trivalentes estables (2). El colágeno maduro se metaboliza lentamente, y es susceptible a la glicación (3). Tomado de Kerkhof et al. Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse-a review of the current literatura.	34
Ilustración 8.	Método semicuantitativo de Genant para clasificar el tipo y severidad de las fracturas vertebrales	52
Ilustración 9.	Segmentación de las vertebrales (software itk.SNAP).....	53
Ilustración 10.	Medidas de las alturas vertebrales	54
Ilustración 11.	Arriba, gráfica con dos distribuciones de valores con distintos valores de curtosis. Abajo, gráfica con dos distribuciones de valores con distintos valores de asimetría	55
Ilustración 12.	Imagen ejemplo.	56
Ilustración 13.	Escogiendo el ángulo 90° (recorrer imagen de izquierda a derecha), encontramos dos parejas de 0. Por tanto, la posición (0,0) en la GLCM tendrá un valor de 2.	57
Ilustración 14.	Población del estudio y población final QUIBIM®.....	60
Ilustración 15.	Matriz de correlaciones de las variables significativas obtenidas con la prueba t de Student.....	101

1

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Osteoporosis

1.1.1 Osteoporosis y sus definiciones

Dado que la osteoporosis es una patología común y abordable desde distintos campos de la medicina, muchas son las definiciones con las que se ha intentado describir esta enfermedad. Basándonos en las guías españolas de consenso más recientes, podemos determinar que la osteoporosis es una enfermedad esquelética, progresiva y sistémica que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas.

Al referirnos a la resistencia ósea, estamos haciendo alusión a la densidad y calidad del hueso. Cuando estas se ven afectadas por la osteoporosis, aparece una alteración en la microarquitectura y un aumento de la fragilidad del esqueleto que predisponen a las fracturas(1,2).

La Organización Mundial de la Salud va más allá, haciendo uso de pruebas objetivas de imagen, y define la existencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas u hombres cuando la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral disminuye su T-score [medido por DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry)] 2.5 desviaciones estándar (DE) (3,4,5).

Así mismo, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, se ha posicionado fijando el diagnóstico de las mujeres postmenopáusicas u hombres mayores de 50, en un T-score menor de 2.5 DE (3-5), pudiendo tener en cuenta no solo los datos del cuello femoral, si no también la columna dorsal o la densidad total de la cadera.

Sabemos que en muchas ocasiones, estas definiciones no se corresponden con los hallazgos en la práctica clínica habitual, ya que muchas de las fracturas se presentan en pacientes que no cumplen los criterios radiológicos de osteoporosis.

Por ello, desde la National Bone Health Alliance, se ha propuesto el diagnóstico de osteoporosis en pacientes postmenopáusicas y varones mayores de 50 años cuando presenten una fractura de cadera por fragilidad, independientemente de la DMO. Además de fracturas de bajo impacto a nivel vertebral, húmero proximal, pelvis y algunos casos de fractura distal de radio en pacientes con osteopenia (6).

Así mismo, desde el mismo grupo de trabajo se incluyen en la definición de osteoporosis a todas aquellas mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años que presenten un riesgo elevado de fracturas por fragilidad.

Teniendo en cuenta esta interpretación, consideramos pacientes osteoporóticos, no solo a aquellos que cumplan las definiciones ya explicadas, si no también a aquellos que presenten un riesgo alto de fractura calculado mediante el algoritmo FRAX (Fracture Risk Assessment). En concreto un riesgo de fractura en 10 años ≥ 3 % para fractura de cadera o ≥ 20 % para una fractura mayor (Húmero, antebrazo o fractura vertebral clínica) (7).

Independientemente de las definiciones expuestas, sabemos que se trata de un proceso crónico en el que interviene la edad, pero también otros factores secundarios (hereditarios, ambientales, farmacológicos, hormonales, derivados del estilo de vida...).

Los cambios en el hueso que definen la enfermedad, comportan una disminución de la resistencia y, por tanto, un incremento en la fragilidad que se traduce en una mayor susceptibilidad a las fracturas producidas por impactos que, en el caso de un hueso normal, serían insuficientes para causarlas. Esto deriva en complicaciones clínicas como morbilidad asociada, incremento en el riesgo de padecer nuevas fracturas e incluso mortalidad.

Evidentemente, ello convierte a esta patología en un problema de salud trascendente, no solo a nivel clínico, si no social y económico (2).

1.1.2 Epidemiología y coste económico

Sabemos que la osteoporosis afecta a todas las poblaciones estudiadas, independientemente de su geografía (se trata de una de las enfermedades más extendidas en el mundo), pero la incidencia de la enfermedad es difícil de estimar por diferentes motivos.

Inicialmente por las discrepancias en cuanto a su definición, que dificultaron en su momento el consenso respecto a su diagnóstico, ya que la incidencia de la enfermedad varía según la definamos por la presencia de fracturas por fragilidad o la baja densidad mineral ósea (medido por DEXA).

Además, al tratarse de una enfermedad asintomática cuya única manifestación clínica objetivable son las fracturas óseas, la mayoría de estudios calculan la incidencia a partir de bases de datos en las que se recogen las mismas.

Las bases más exactas y fáciles de consultar son aquellas que recogen las fracturas de fémur, que siempre requieren hospitalización y por tanto son realmente cuantificables. Las fracturas vertebrales y el resto de fracturas asociadas sólo son sintomáticas en el 30% de los casos y apenas requieren atención médica, o esta puede ser ambulatoria, por lo que son infravaloradas. A pesar de ello, sabemos que las fracturas vertebrales también asocian un incremento en el riesgo de muerte, pueden ser origen de deformidades o dolores crónicos y son un fuerte predictor futuro de fractura (8), de hecho, existen revisiones donde se posicionan como el mayor factor de riesgo para sufrir una nueva fractura (9).

Aun así hay estudios poblacionales que intentan establecer el alcance global de la enfermedad.

Según las últimas revisiones sobre el impacto socioeconómico de la osteoporosis (10), en los Estados Unidos de América se calcula que alrededor de 10 millones de personas sufren osteoporosis y que cerca de 34 millones estarían en riesgo de padecer una fractura por tener una masa ósea baja (4). En España se estima que 3 millones de

personas sufren osteoporosis y que ello condicionaría una incidencia de fractura de cadera de $6,94 \pm 0,44$ por 1.000 habitantes/año aproximadamente (5).

A nivel europeo, existe una revisión de 2010 (11) que concluye que aproximadamente el 6 % de los varones y el 21 % de las mujeres de entre 50–84 años tienen osteoporosis, lo que supone unos 27.6 millones de personas en la Unión Europea (22 millones de mujeres y 5.5 millones de hombres).

Las fracturas más comunes relacionadas con la osteoporosis son las de cadera, vertebrales y humero. La probabilidad de sufrir una de las mismas a lo largo de la vida en pacientes a partir de los 50 años es del 22% para los varones y 46% para mujeres respectivamente.

En cifras generales, esto se traduce en unos 3.5 millones anuales de nuevas fracturas, de las cuales 610,000 son de cadera, 520,000 vertebrales, 560,000 de muñeca y 1,800,000 otras fracturas por fragilidad.

Ello supone un coste estimado de 37 billones de euros que se distribuyen entre el coste del tratamiento de nuevas fracturas, los cuidados a largo plazo y la prevención farmacológica de las mismas (que curiosamente solo supone un 5% de la cifra total). Otras revisiones a nivel nacional apuntan a que la osteoporosis en España afecta a un 30-35% de las mujeres de más de 50 años (12) y hasta un 52% de las mayores de 70 (8). De modo que las fracturas por fragilidad representan el 80% de todas las fracturas en mujeres menopáusicas mayores de 50 años (8).

Como hemos podido comprobar, la discrepancia en la definición de la enfermedad condiciona que los datos de prevalencia también sean diferentes dependiendo de si consideramos únicamente la densidad mineral ósea o la presencia de fracturas.

En este sentido, a nivel local, contamos con el estudio FRAVO, que se llevó a cabo en Valencia. Se trata de un estudio transversal que evalúa la prevalencia de osteoporosis densitometría y fractura vertebral.

En cuanto a la presencia de osteoporosis densitométrica, la prevalencia de la misma se estimó en ambas regiones evaluadas (columna y fémur) en el 31.8% (95% CI:27.8%-35.7%) de las pacientes, el 27.0% (95% CI:23.1%-30.8%) la presentaba sólo en la columna y 15.1% (95% CI:11.7%-18.5%) solo en el fémur (12).

Además, se objetivó que la prevalencia de fracturas vertebrales era 21.4% (95% CI: 17.7%-25.1%) siendo el 9.7% (95% CI: 6.7%-12.7%) de las mismas moderadas-severas. En mujeres mayores de 75 años, la presencia total de fracturas era de 46.3% (95% CI: 34.2%-58.3%) de las que el 23.9% (95% CI:13.6%-34.2%) eran moderadas-severas.

Solo una mínima parte de estas pacientes (1.3%) eran conscientes de que presentaban fracturas previamente.

Independientemente de la distinta incidencia de las fracturas por fragilidad según la localización, podemos determinar que el impacto económico y en la morbimortalidad es también diferente, pudiendo agruparlas y diferenciarlas claramente en tres tipos; Fracturas de fémur (cadera), vertebrales y otras fracturas por fragilidad (no vertebrales) (10).

La incidencia de fracturas de fémur es la que mejor correlaciona la importancia de la osteoporosis en el territorio que estudiamos. En el caso de España, se calcula que los costes anuales derivados alcanzan unos 7.600 millones de euros con unas 300.000 hospitalizaciones anuales. En cuanto a la morbimortalidad, sabemos que en fase aguda (el primer mes) fallecen el 9% de los pacientes afectados, alcanzando un 30% de mortalidad al año y un 38% a los dos años (13). Estas cifras se aproximan a las del resto de países de la unión europea.

Las fracturas vertebrales tiene una incidencia 4 veces mayor a la de cadera y esta aumenta de forma progresiva con la edad (encontrándose hasta en el 25% de las mujeres mayores de 75 años (14). Como ya hemos comentado anteriormente, aunque su impacto sobre la morbimortalidad no es tan importante como el de las fracturas de fémur, las fracturas vertebrales también asocian un incremento en el riesgo de muerte, en concreto, el riesgo relativo (ajustado por edad) de fallecer tras una fractura vertebral

clínica es de 8,64 (IC 95% 4,45-16,74) (15), además afectan a la calidad de vida de los pacientes porque pueden ser origen de deformidades o dolores crónicos que provocan inmovilización, consumo de analgésicos y pueden provocar complicaciones respiratorias.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, debemos añadir que el mayor impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con fractura vertebral es la predisposición de los mismos a padecer una nueva fractura que aumente la morbilidad y el riesgo de muerte.

En cuanto a los costes económicos, estos varían con la edad de los pacientes, pero se estima que rondan los 76-160 millones de euros anuales solo en Estados Unidos (16).

En cuanto a las fracturas no vertebrales, destacamos que suponen la mayoría de fracturas por fragilidad (67% del total).

Se cree que la incidencia de la osteoporosis esta creciendo en los países desarrollados debido a la mejora de la esperanza de vida y los cambios en el estilo de vida; alimentación y sedentarismo entre otros. Esto supone un problema de salud publica no solo por sus consecuencias sobre la morbimortalidad si no por su repercusión social y económica (8, 9).

1.1.3 Fisiopatología

El tejido óseo constituye uno de los sistemas más importantes del organismo. Entre sus funciones destacan: servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y ligamentario, constituir un gran reservorio de iones que se liberan de forma controlada según las necesidades de cada momento (homeostasis del metabolismo fosfocálcico) y servir de almacenaje activo de la médula ósea.

El hueso está compuesto por una matriz (constituida por elementos proteicos y minerales) y una fracción celular muy activa. Su mantenimiento depende de la correcta integración de dos aspectos esenciales en la fisiopatología ósea: la densidad y la calidad óseas. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas.

No debemos olvidar que la de definición de osteoporosis subraya que, además de la masa ósea, la estructura del hueso también juega un importante papel patogénico en las fracturas (17).

Por tanto, la osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro de la calidad ósea, compuesta por la mineralización, presencia de microfracturas y microarquitectura del tejido óseo. Esta última depende estrechamente de la matriz ósea, cuyas propiedades no son del todo conocidas.

Los mecanismos patogénicos que se han implicado en el desarrollo de una baja masa ósea son:

- Fallo en la adquisición de un pico de masa ósea óptimo: condicionado principalmente por factores genéticos y ambientales.
- Incremento en la resorción ósea: Influído por citoquinas y otros factores de síntesis local (que explicaremos posteriormente), aspectos hormonales y cambios en respuesta al ejercicio.
- Formación ósea inadecuada: por resorción excesiva, alteración de la regulación osteoblástica o alteración de factores locales y sistémicos.

El remodelado óseo permite que el hueso sea un tejido dinámico con capacidad de adaptación a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo, y se define como a la integración de los procesos de resorción y formación óseas.

Los mecanismos por los cuales se altera el remodelado distan mucho de estar completamente aclarados pero en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de estos procesos. En concreto, en la población que ocupa este estudio, las mujeres posmenopáusicas, sabemos que hay una aceleración de la tasa de pérdida ósea alrededor del momento de la menopausia, cuya duración es poco precisa, pero puede ser de 5 a 10 años.

Ello influye en el remodelado óseo en el que participan las conocidas como unidades multicelulares básicas, que están compuestas por osteoclastos primero y osteoblastos después.

El ciclo de remodelado óseo comienza con la fase de resorción durante la cual los osteoclastos son reclutados en el lugar de remodelado y excavan la superficie ósea durante unas 2-4 semanas. Posteriormente son sustituidos por los osteoblastos que tardan unos 2-4 meses en reponer el hueso destruido.

La osteoporosis se produce cuando la resorción ósea es mayor que la formación. El proceso de resorción ósea se inicia con la activación de los osteoclastos por parte de las células del estroma que expresan el ligando del activador del receptor $\text{NF}\kappa\text{B}$ (RANKL). El RANKL tras unirse a su receptor RANK, estimula de forma potencial todos los aspectos de la actividad osteoclástica: aumenta su diferenciación y su actividad y disminuye la apoptosis.

Para la osteoclastogénesis también es necesario el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), que sintetizan los osteoblastos y actúa incrementando la replicación de los osteoclastos.

El papel de las citocinas sigue siendo controvertido; la interleukina 1 (IL-1), la interleukina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF}\alpha$) y la prostaglandina E2 parecen incrementar la actividad osteoclástica, sin embargo el factor de crecimiento β ($\text{TGF}\beta$) reduciría la pérdida ósea incrementando la apoptosis de los osteoclastos (Ilustración 1).

Las hormonas sistémicas que influyen la resorción ósea generalmente actúan sobre las células del estroma incrementando la expresión del RANKL (parathormona, hormonas tiroideas y 1,25 dihidroxivitamina D).

Los estrógenos afectan a muchas facetas del metabolismo óseo; controlan la resorción ósea mediante la regulación de la frecuencia de activación de las unidades multicelulares básicas y además regulan negativamente la osteoclastogénesis (mediante

el receptor de la osteoprognerina (OPG), que actua ligando al RANKL e impidiendo su unión al receptor) y la función de los osteoclastos reduciendo su actividad y provocando la apoptosis de los mismos. Por tanto, producen una alteración en el recambio óseo en influyen en el crecimiento y la maduración del hueso.

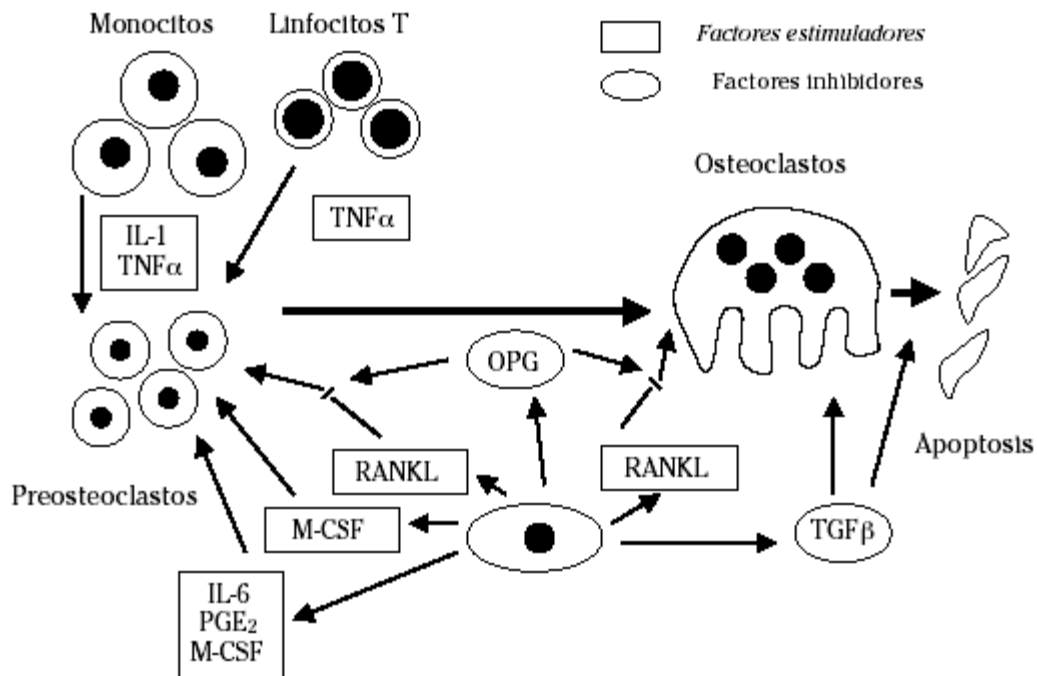


Ilustración 1. Mecanismos de regulación de la resorción ósea. Tomado de Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea (122).

En la patología de la osteoporosis también juega un papel importante la incapacidad de formar hueso de forma adecuada. Las células implicadas en la formación ósea son los osteoblastos (células del estroma que han sufrido una diferenciación) y están sujetas a la actividad hormonal que regula su activación, las principales hormonas que representan un papel a este nivel son la hormona del crecimiento (y sus mediadores) y, como ya hemos comentado, las hormonas sexuales.

Las funciones de resorción y formación de hueso son procesos altamente acoplados. La actividad de osteoclastos y osteoblastos se combina en las unidades multicelulares básicas que hemos explicado con anterioridad.

Como hemos señalado, en la osteoporosis postmenopausica, el déficit estrogénico incrementa la frecuencia de activación de las unidades multicelulares básicas; existe un recambio acelerado y un desbalance del remodelado (prolongándose la fase de resorción y acortándose la de formación).

Como conclusión, el déficit estrogénico produce aumento de la resorción (aceleración de la actividad osteoclásticas) y un déficit adicional en la formación ósea, ello explica el concepto de osteoporosis postmenopáusica (1).

Todo lo expuesto explica la asociación independiente entre el riesgo de fracturas y la tasa elevada de resorción ósea (valorable por marcadores bioquímicos que explicaremos posteriormente), así como la inhibición de la resorción mediante fármacos puede conseguir resultados respecto a la prevención de fracturas.

En los últimos años han surgido con fuerza teorías que señalan a las alteraciones del colágeno como parte principal del desarrollo de osteoporosis, dado que el colágeno juega un papel importante en el metabolismo óseo y el mantenimiento de su resistencia mecánica (18).

En concreto, se sabe que la matriz orgánica del hueso esta constituida principalmente por fibras de colágeno (85-90% del componente proteico de la matriz), además de otras proteínas y lípidos.

Estas fibras de colágeno están ordenadas para mantener la resistencia, que se consigue gracias a puentes de unión garantizados por enlaces covalentes. Dentro de los tipos de colágeno, el componente principal es el tipo I, este representa el 90% de la matriz orgánica, se trata de una proteína grande con una secuencia de aminoácidos altamente repetitiva que en el hueso condiciona la resistencia mecánica.

Con envejecimiento y la enfermedad, el colágeno puede estar sujeto a una serie de modificaciones intra y extracelulares, enzimáticas y no enzimáticas, que inducen cambios conformacionales en las moléculas de colágeno e influyen en la resistencia ósea (19).

Hay estudios que determinan que el entrecruzamiento del colágeno tiene un papel importante en la determinación de la competencia biomecánica del hueso. Varios estudios *in vitro* y *ex vivo* relacionan el contenido óseo de estos entrecruzamientos con la resistencia ósea, que contribuye a la competencia mecánica del hueso (trabecular y cortical), principalmente a las propiedades de rendimiento independientes del contenido mineral óseo (20).

Las alteraciones en la isomerización del colágeno tipo I también pueden tener relevancia clínica en la osteoporosis postmenopáusicas y masculina. En el estudio OFELY (21), encontramos que las mujeres con una proporción urinaria de CTX α/β (marcadores de resorción ósea de los que hablaremos posteriormente) en el cuartil más alto tenían un mayor riesgo de fractura, independientemente del nivel de DMO de la cadera y de la tasa de recambio óseo medida por la fosfatasa alcalina específica del hueso en suero.

Sabemos que en mujeres de edad avanzada, los niveles séricos del péptido aminoterminal del colágeno I (marcador de síntesis de colágeno y resorción ósea) son bajos. Por tanto, queda demostrado el impacto de la alteración del colágeno en la fisiopatología de la osteoporosis. Esto abre una nueva línea de investigación de nuevos tratamientos, y en este sentido ya comienzan a aparecer estudios de administración de péptidos de colágeno por vía oral, con resultados beneficiosos sobre el metabolismo óseo (22).

1.1.4 Estratificación del riesgo

Dada la elevada prevalencia de esta enfermedad, resulta esencial poder identificar aquellas pacientes con riesgo aumentado de padecer fracturas por fragilidad.

En este sentido, gracias a estudios poblacionales, hemos podido determinar gran cantidad de factores de riesgo, que podemos diferenciar en: Modificables, no modificables, enfermedades coexistentes y medicamentosos.

Factores de riesgo modificables:

- Densidad mineral ósea: la DMO baja es el principal factor de riesgo ya que ha resultado ser el mejor predictor de riesgo de fractura (especialmente de fractura mayor). La capacidad global de predicción de fractura es similar en las diversas localizaciones medidas.

No se recomienda su uso aislado como predictor de fractura, dado que, como se ha expuesto con anterioridad, la mayoría de fracturas por fragilidad tienen lugar en pacientes con DMO en rango de osteopenia (el 48% según datos del estudio OFELY) o normal (el 8%) (23).

- Tabaquismo e ingesta excesiva de alcohol: existe una relación dosis-dependiente entre fractura y consumo (24).
- Índice de masa corporal (IMC): < 20 kg/m². Además el bajo peso suele cursar con valores bajos de masa ósea.
- Riesgo de caídas: Destacan la inestabilidad postural, el haber sufrido dos o más caídas durante el último año, la incapacidad para levantarse de una silla y la pérdida de capacidad visual. La marcha lenta suele traducir alteraciones neuromotoras que conducen también al desarrollo de fracturas.
- El déficit de calcio y el déficit de vitamina D se han considerado tradicionalmente factores de riesgo de osteoporosis, aunque su peso exacto continúa discutiéndose.

Factores de riesgo no modificables:

- Edad: Es un factor de riesgo independiente tanto para la osteoporosis como para la fractura por fragilidad (25). Se trata del segundo factor de riesgo más importante por detrás de la baja DMO, de hecho, en edades jóvenes (50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menor riesgo de fractura que en edades avanzadas.
- Antecedentes personales de fractura previa: Existen estudios que determinan que el riesgo de padecer fracturas por fragilidad aumenta entre 2 y 4 veces si la paciente presenta una fractura preexistente. La asociación parece mayor si se relaciona fractura vertebral preexistente con riesgo para padecer una nueva fractura vertebral (hasta 4-5 veces más riesgo). En menor medida, el hecho de padecer una fractura

vertebral también nos predispone a sufrir una fractura de cadera (riesgo 3 veces superior) . Además, el riesgo aumenta en relación con el numero de fracturas detectadas (26,27).

Se calcula que, añadido a los dos anteriores (edad y DMO), el antecedente personal de fractura puede predecir el riesgo de fractura con tanta capacidad predictiva como la herramientas más complejas (28).

- Sexo femenino: Particularmente por lo que se refiere a la menopausia en la mujer. Se trata de un factor fundamental, hasta el extremo de haber dado lugar a que se haya definido la osteoporosis postmenopáusica como una entidad clínica. Sabemos que el riesgo de fracturas es mayor cuanto más precoz y brusca es la privación hormonal.
- Antecedente de fractura por fragilidad en familiares de primer grado: Especialmente en el caso de historia materna de fractura de fémur.

Enfermedades coexistentes y medicamentosas.

- Enfermedades o tratamientos causantes de “osteoporosis secundaria”: como ejemplos destacamos; hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea, anorexia nerviosa, malabsorción, artritis reumatoide, la diabetes tipo , inmovilización, tratamiento esteroideo, inhibidores de la aromataasa, agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas.
- Otras 13 enfermedades y medicamentos que pueden estar asociados con el desarrollo de osteoporosis, aunque probablemente con menos fuerza, son el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones y los anticonvulsivantes (28).

A pesar de que han sido descritos como factores de riesgo, la importancia de cada una de estas variables continua siendo desconocida y muchas de ellas no se incluyen en el asesoramiento para prevenir fracturas osteoporóticas.

Sabemos que la asociación de varios factores de riesgo independientes de la DMO supone un efecto sinérgico sobre el riesgo de fractura, por tanto, la valoración clínica de las pacientes combinada con la medición de la densidad mineral ósea es un método eficaz para a estratificación del riesgo que debería utilizarse en la practica clínica habitual.

Con la intención de integrar todos estos factores de riesgo e intentar predecir la fractura osteoporótica, se han desarrollado múltiples herramientas, la más utilizada es el FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).

La herramienta FRAX fué desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. Basa su algoritmo en múltiples bases de datos de cohortes internacionales, e incorpora además los factores de riesgo conocidos para fractura y la densidad mineral ósea del cuello femoral.

Su función es predecir el riesgo a 10 años de padecer una fractura mayor osteoporótica de forma individualizada para cada paciente (29). Cada factor de riesgo contribuye de forma diferente y su peso es diferente dependiendo de la edad del paciente. El riesgo de fractura aumenta cuando se van sumando factores.

Aunque continua siendo la herramienta mas recomendada y accesible, tiene sus limitaciones derivadas fundamentalmente de la deficiente recogida de datos en las bases de datos a partir de las que se ha calculado y la falta de inclusión en el algoritmo de factores de riesgo conocidos para fractura. Por ejemplo, solo recogen fracturas vertebrales clínicas (que no representan ni un tercio de la reales) y no se tiene en cuenta el número de las mismas (2,29), no incluye las caídas ni el consumo de fármacos en el algoritmo. Por tanto, el uso de la herramienta nunca debe prevalecer sobre el juicio clínico.

En el caso de la validación de la herramienta en la población Española, se ha mostrado adecuada para la estimación de fractura de cadera pero infraestima otras fracturas osteoporóticas mayores (30).

En los últimos años se han descubierto marcadores bioquímicos de recambio óseo que se producen como consecuencia de la actividad celular de osteoclastos y osteoblastos y que proporcionan información sobre la dinámica del recambio óseo (ilustración 2). No pueden utilizarse en el diagnóstico de la enfermedad pero sí podrían tener impacto en la estratificación del riesgo de fracturas, con un papel más reconocido en la monitorización del tratamiento (31).

Entre los más utilizados destacan los marcadores de formación ósea: osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea (que son indicadores de formación ósea, aunque se elevan secundariamente en el estado de resorción acelerada) y los propéptidos carboxi y aminoterminal del procólgeno tipo I (PICP y PINP). Entre los marcadores de resorción destacamos los telopeptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina) y la fosfatasa ácida tartato-resistente 5b (FATR 5b).

Diversas organizaciones internacionales han recomendado el uso de P1NP y CTX para los estudios clínicos (32). Para conocer su utilidad clínica son necesarios más estudios en los que se evalúe su papel sobre el diagnóstico, pronóstico y monitorización de tratamiento. De momento, no se recomienda su determinación sistemática en pacientes osteoporóticas.

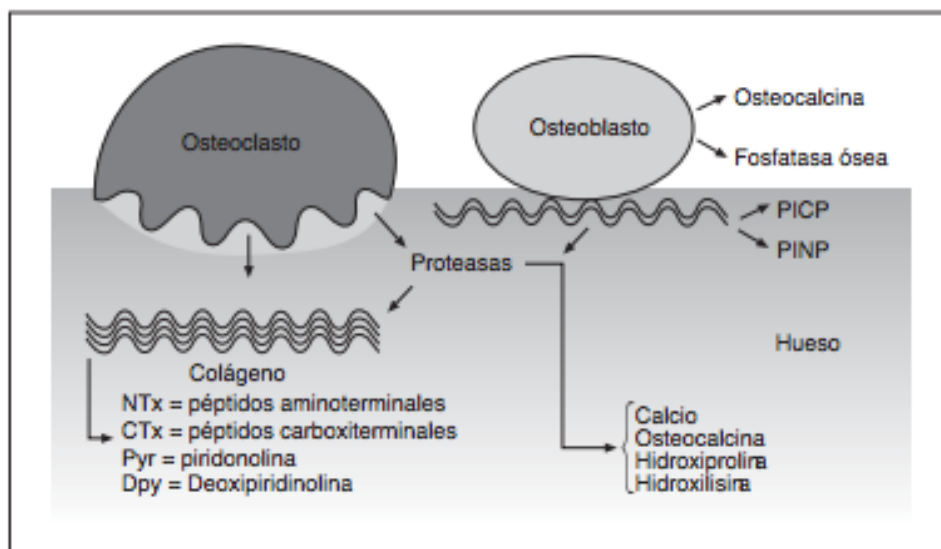


Ilustración 2. Marcadores bioquímicos empleados en la clínica fruto de la actividad de osteoclastos y osteoblastos. Tomada de Pérez-López FR et al. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D (123).

1.1.5 Escenario actual

1.1.5.1 Técnicas de imagen diagnósticas

Actualmente el método validado y aceptado internacionalmente para el diagnóstico de la osteoporosis es la valoración de la densidad mineral ósea mediante densitometría, utilizando la técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DEXA).

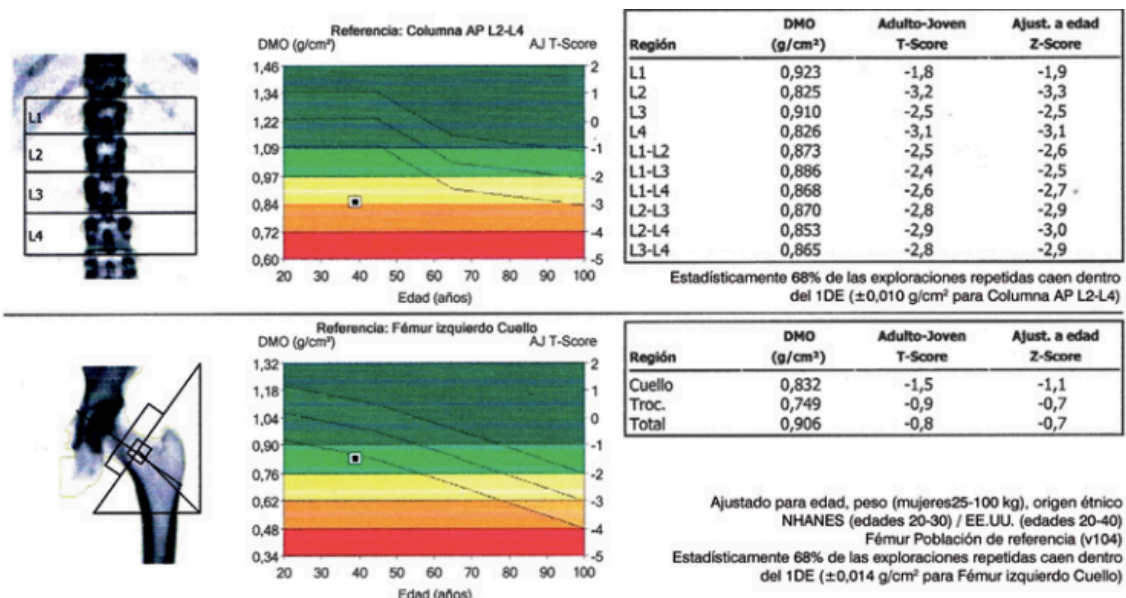


Ilustración 3. Ejemplo de informe de resultados de una densitometría (DEXA).

Se trata de una técnica que emplea dos haces de rayos de diferentes niveles de energía para escanear las áreas de interés cuando el haz de rayos atraviesa el hueso.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud adoptó la escala de puntuación mediante T-Score (evalúa el componente mineral del hueso, expresando los resultados en gramos de mineral por m² y comparando los mismos con la DMO esperada de un adulto joven del mismo sexo) para clasificar a las mujeres según la medición cuantitativa de masa ósea (Ilustración 3), la consolidación de esta herramienta supuso un importante avance en investigación y manejo de la enfermedad, aunque la dificultad de su uso continua residiendo en que la DEXA posee una baja sensibilidad y escaso valor predictivo de fractura.

En el afán de intentar encontrar herramientas que nos permitan valorar el hueso más allá de su mineralización, han aparecido nuevas técnicas de imagen como el trabecular bone score (TBS). Esta aplicación requiere imágenes de densitometría con DEXA de columna lumbar, y mediante el análisis de la textura de imagen ofrece información relacionada con la calidad microestructural del hueso trabecular (ilustración 4).

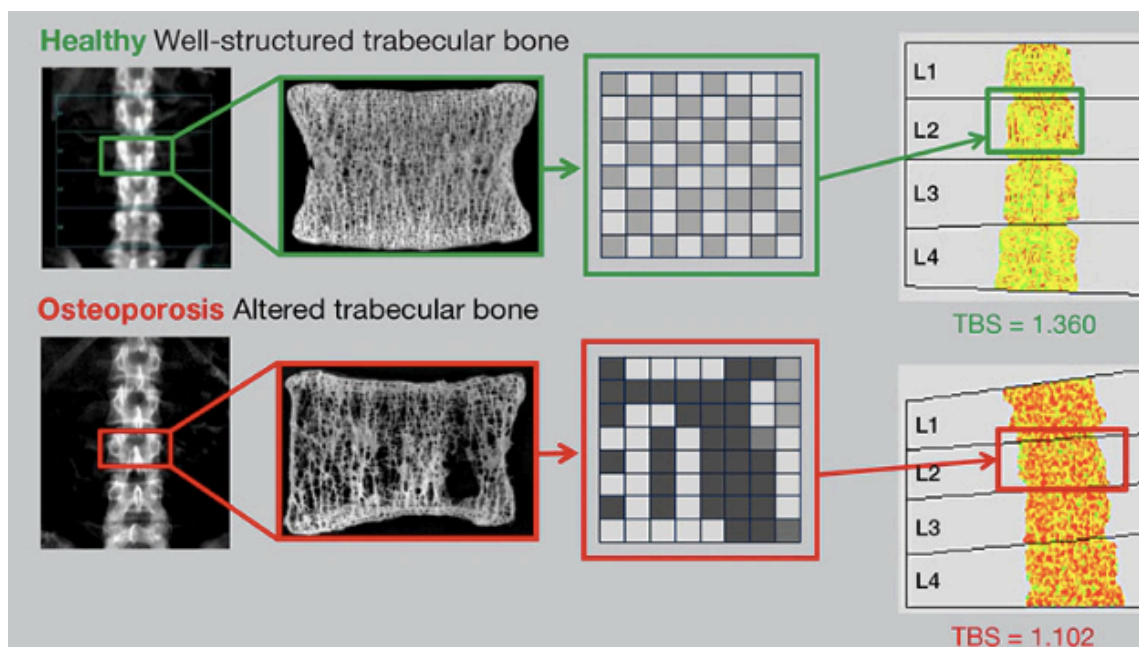


Ilustración 4. La puntuación TBS utiliza imágenes estándar de DEXA para evaluar la falta de homogeneidad de la textura ósea y medir la calidad del hueso y el riesgo de fractura. Tomado de Mayo Clinic, new tools to predict fracture risk.

Un valor bajo de TBC se asocia con un menor número de trabéculas y peor conexión entre las mismas, ello se traduce en una peor estructura trabecular.

El TBS se reduce con la edad al igual que la DMO por lo que se asocia con el desarrollo de fracturas por fragilidad.

Existe suficiente literatura como para recomendar la utilización del TBS para valorar el riesgo de fractura vertebral, de fémur y fragilidad global en mujeres y hombres a partir de los 50 años (33).

Existen estudios de cohortes que nos indican que el uso combinado de TBS y DMO en columna lumbar aumenta el rendimiento en relación con el uso aislado de la DMO. Por ello, la determinación del TBS se ha incorporado recientemente a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, lo que parece mejorar la capacidad predictiva de este instrumento de valoración del riesgo absoluto de fractura (34).

En cuanto a la valoración de las fracturas, el método mas aceptado sigue siendo radiología convencional (radiografía lateral de columna), en concreto, en el caso de las fracturas vertebrales, la lectura de las mismas mediante métodos semicuantitativos, el más utilizado es el método de Genant. A pesar de que su uso requiere entrenamiento y experiencia, las ventajas de esta técnica respecto a las demás testadas (métodos subjetivos, cuantitativos, o DEXA) son su sencillez, su grado de reproducibilidad, su capacidad de predecir próximas fracturas y gradación de las mismas o la posibilidad de realizar diagnósticos diferenciales. Todo ello permite su uso en la practica clínica rutinaria (35).

1.1.5.2 Estrategias de prevención

Para prevenir la aparición de fracturas se debe actuar sobre los factores de riesgo modificables intentando promover hábitos de vida saludable.

Ello implica aconsejar la realización de actividad física, evitar el habito tabáquico y el consumo del alcohol, fomentar un aporte adecuado de calcio en la dieta y un adecuado nivel de vitamina D. Además debemos insistir en la prevención de caídas.

- El ejercicio y mantenimiento de normopeso tiene efectos beneficiosos sobre la DMO aunque no han demostrado reducir el riesgo de fracturas. Debemos recomendar la practica regular de ejercicio, ajustado a las posibilidades y características de cada paciente.

Además el ejercicio es una parte importante en la cadena de rehabilitación de un pacientes tras la fractura y puede ayudar a prevenir caídas.

Existen estudios que avalan los programas de ejercicio como armas para reducir las fracturas precedidas por una caída. Además existen otras intervenciones domiciliarias que pueden aumentar la seguridad y por tanto reducir riesgo de caídas (36).

- Se recomienda no superar las 3 unidades de alcohol/día así como las 4 tazas de café al día (grado de recomendación C) (3).
- Aumentar la ingesta de calcio ha demostrado pequeños incrementos en la DMO (34). Se recomienda una ingesta diaria de calcio entre 1000 a 1200 mg mediante la dieta y se recomendará suplementación farmacológica si la ingesta no alcanza los 700mg/día (2).
- En cuanto a la vitamina D, se recomiendan dosis entre 800 y 1000 UI/día. Su consumo de forma aislada no reduce el riesgo de fracturas, pero combinado con suplementos de calcio reduce discretamente la aparición de fracturas no vertebrales y de cadera, aunque posiblemente también actúe sobre las fracturas vertebrales (37,38). A pesar de que se trata del principal estímulo para la síntesis cutánea de vitamina D, no hay evidencia suficiente sobre el efecto de la exposición solar sobre la reducción de fractura por fragilidad (3).

La mayoría de documentos de consenso de las distintas sociedades científicas coinciden en que debemos solicitar un estudio analítico para detectar causas secundarias de osteoporosis que debería incluir: hemograma, velocidad de sedimentación globular, Bioquímica básica, proteinograma, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, TSH, 25 hidroxivitamina D, Parathormona y calciuria.

Por último, dado que la mayoría de fracturas son asintomáticas, es pacientes con alto riesgo de fractura, osteoporosis densitométrica o sospecha clínica de fractura, se recomienda realizar una radiografía lateral de columna para descartar su presencia (1).

1.1.5.3 Tratamiento farmacológico

Muchos tratamientos médicos han demostrado reducir el riesgo fractura y deben ser ofrecidos a los pacientes que presenten riesgo aumentado de padecerla ya que van a ser los que más se van a beneficiar de recibirla.

Todos los tratamientos que se utilizan en la actualidad (y van a ser descritos en este apartado) reducen el riesgo de fractura vertebral, y algunos además, reducen la fractura no vertebral o de cadera.

A pesar de esto, no existe un consenso internacional acerca de cuando se debe instaurar el tratamiento.

La Sociedad Española de Reumatología ha sugerido utilizar unos umbrales de FRAX en población española $\geq 10\%$ para fractura mayor sin DMO y $\geq 7.5\%$ con DMO. También se indica tratamiento con un valor $\geq 3\%$ para fractura de cadera. Estas son las recomendaciones como valores indicativos de alto riesgo hasta no disponer de mas datos u otros posicionamientos oficiales (39).

Además, se recomienda el tratamiento de todas las pacientes con una fractura por fragilidad previa.

Respecto a los tratamientos actuales, podemos dividirlos en dos grandes grupos: osteoformadores y antirresortivos. Los últimos son los más utilizados y basan su mecanismo de acción en la disminución de la destrucción del hueso, preservando la masa ósea. Así mismo, estabilizan la microarquitectura porque inhiben la actividad de los osteoclastos (1).

- **Bifosfonatos.** Actúan como antirresortivos. Son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico y actúan inhibiendo la función de los osteoclastos promoviendo su apoptosis y disminuyendo la capacidad de adherencia de los mismos a la superficie del hueso.

Dada su afinidad por el tejido óseo, tienen un efecto residual en la inhibición de la resorción ósea que se mantiene en el tiempo (entre 1 y 3 años dependiendo del bifosfonato administrado) y se asocia a su vez a un mantenimiento de la DMO.

A pesar de que son fármacos seguros, presentan contraindicaciones en ambas vías de administración existentes (intravenosa y oral), principalmente en pacientes con hipocalcemia o alteración severa de la función renal (<35-30 ml/min) y alteraciones esofágicas en el caso de la vía oral.

Se le ha dado mucha importancia a los efectos adversos a largo plazo; osteonecrosis mandibular (ONM) y fractura atípica de fémur (FAF), pero no debemos olvidar que se trata de patologías muy infrecuentes. A pesar de ello, la Agencia Europea de Medicamento ha lanzado una advertencia para reevaluar su uso a los 5 años de tratamiento.

- **Alendronato.** Una de sus grandes ventajas es que disponemos de gran experiencia clínica con su uso.

Está aprobado como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y en el varón. Además ha sido aprobado para la prevención de osteoporosis postmenopáusica y secundaria al tratamiento con glucocorticoides.

Ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y de cadera en el caso de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (40).

Podemos optar por su formato oral diario o semanal, se recomienda tomarlo en ayunas, de forma aislada (sin otra medicación), con un vaso de agua y mantenerse en posición erguida durante al menos 30-60 minutos para evitar efectos secundarios gastrointestinales.

- **Ibandronato.** Se presenta en formato oral e intravenoso y sus efectos secundarios y las recomendaciones para su administración son similares a los del resto de bifosfonatos.

Ha demostrado prevenir las fracturas vertebrales pero no las de cadera (41).

- **Risendronato.** Aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopausica, ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y de cadera (42).

Su administración y efectos secundarios es similiar a la del resto de bifosfonatos, destacando una nueva presentación gastroresistente que ofrece una potencial mejora sobre la adherencia al tratamiento (43)

- **Acido Zoledronico.** Su ventaja principal es la administración intravenosa con una única dosis anual, lo que permite administrarlo en pacientes con mala tolerancia o adherencia al tratamiento oral.

Sus efectos secundarios son similares a los del resto de bifosfonatos, añadiendo una posible reacción aguda con la primera administración, que se caracteriza por presentar una clínica similar a la de la infección por Influenza.

Esta aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopausica, en el varón, en pacientes que ya han sufrido una fractura de cadera por fragilidad (para prevenir nuevas fracturas clínicas) y en la osteoporosis secundaria al tratamiento con glucocorticoides.

Ha demostrado reducir la incidencia de fractura vertebral y de cadera en mujeres postmenopausicas con osteoporosis y de nueva fractura clínica en pacientes con fractura de cadera reciente (44)

- **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs).** Se trata de fármacos que actúan como agonistas o antagonistas estrogénicos sobre los diferentes tejidos del organismo. En el caso del tejido óseo, actúan como antirresortivos, pero debemos tener en cuenta el resto de sus efectos en el momento de prescribirlos; destacamos la reducción de riesgo de cáncer de mama y su efecto protector sobre el endometrio. En cuanto a sus efectos secundarios, pueden aparecer calambres, sofocos y aumento de eventos tromboembólicos.
 - **Raloxifeno.** Está aprobado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopausica. Ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no así el de fractura de cadera (45).
 - **Bafedoxifeno.** Esta aprobado como tratamiento de la osteoporosis y además actúa como antagonista estrogénico en el endometrio.

Disminuye el riesgo de fractura vertebrales y de cadera (solo en los grupos con mas riesgo).

- **Denosumab.** Se trata de un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre el receptor activador del factor nuclear Kappa B ligando (RANKL). Su función es regular el desarrollo y actividad de los osteoclastos, por lo que actúa como antirresortivo.

Esta aprobado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopausica, en varones con riesgo de fractura, perdida de masa ósea en relación con tratamientos hormonales en contexto de cáncer de próstata u osteoporosis secundaria al tratamiento prolongado con corticoides.

Ha demostrado reducir la incidencia de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en mujeres postmenopausicas con osteoporosis (46).

A pesar de las ventajas respecto a su administración (intramuscular cada 6 meses), presenta contraindicaciones que impiden su administración a pacientes con hipocalcemia y no se debe administrar en gestantes o población pediátrica.

Además presenta efectos secundarios comunes como infecciones cutáneas y urinarias, y otros raros la ONM y la FAF.

Debemos tener en cuenta que tras el cese de su administración tiene lugar una perdida rápida de masa ósea (47) que puede conllevar la aparición de fracturas vertebrales, por lo que tras su retirada se recomienda mantener una terapia secuencial con otro fármaco (48).

- **Terapia hormonal.** Dentro de este apartado englobamos gran cantidad de formulaciones de estrógenos o estrógenos y progesterona, alguna de las cuales están aprobadas para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, además son tratamiento de elección para la sintomatología asociada a la menopausia y su efecto es dosis dependiente en ambos casos.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) demostró que reducen la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (49).

Dado su balance riesgo/beneficio en pacientes postmenopáusicas añosas, este tipo de terapias suelen estar restringidas a mujeres postmenopáusicas jóvenes con sintomatología menopáusica asociada.

- **Teriparatida.** Es un fármaco osteoformador que actúa aumentando la actividad de los osteoblastos y estimulando la formación de hueso. Se trata de un análogo de la hormona paratiroidea humana (PTH) y está formado por su porción activa, concretamente por la secuencia de aminoácidos 1-34.

Esta aprobado como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, en varones y en la osteoporosis asociada al tratamiento prolongado con corticoides.

Ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales. No existen datos sobre su efecto sobre las fracturas de cadera (50).

Su uso esta contraindicado en pacientes con hipercalemia, enfermedades metabólicas del hueso, pacientes con enfermedades malignas que afectan al hueso o que han sufrido radioterapia sobre el mismo, insuficiencia renal, gestantes y lactantes.

- **Terapias emergentes.**

- **Abaloparatida.** No comercializado en Europa. Ha demostrado disminuir incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.

- **Rozomsozumab.** Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la esclerostina. Se trata de un fármaco osteoformador y antirresortivo.

Esta indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con alto riesgo de fractura.

Su principal contraindicación es que aumenta el riesgo cardiovascular (1).

- **Colágeno:** El colágeno hidrolizado tiene un efecto positivo en el tratamiento de la osteoporosis aumentando la DMO, se precisan mas estudios sobre su dosis efectiva y su efecto sobre la incidencia de fracturas (51).

La comparación entre la magnitud de reducción de incidencia de fractura de los diferentes tratamientos resulta muy complicada. No existen estudios diseñados específicamente para este fin y dadas las diferencias de diseño entre los estudios existentes, la comparación directa de los mismos es imposible.

En términos generales, la elección de uno u otro tratamiento vendrá determinada por sus efectos sobre la prevención de fractura, sus efectos secundarios y su coste (Ilustración 5).

	EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL		EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA NO VERTEBRAL	
	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>
Alendronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Risedronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Ibandronato	NE	+	NE	+ (b)
Ácido Zoledrónico	+	+	NE	+ (c)
THM	+	+	+	+ (incluida cadera)
Raloxifeno	+	+	NE	NE
Teriparatida	NE	+	NE	+
Denosumab	+	+ (c)	+ (incluida cadera)	+ (c)

NE: Evidencia no disponible +: Tratamiento eficaz
 (a): Mujer con fractura vertebral previa
 (b): Sólo en subgrupos de pacientes (análisis post hoc)
 (c): Grupo mixto de pacientes con o sin fractura vertebral

Ilustración 5. Eficacia antifractura de los principales tratamientos. Tomado de MenoGuía AEEM. Primera edición 2020 (1)

Dado el bajo coste de formulaciones con buena eficacia antifractura como Alendronato y Risedronato, suelen ser tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos.

En mujeres que presentan intolerancia o contraindicaciones para su uso se suele optar por Denosumad o bifosfonatos intravenosos, siendo otras opciones la terapia hormonal o el raloxifeno (Grado de recomendación A) (2).

El alto coste de la teriparatida restringe su uso a pacientes con muy alto riesgo de fractura vertebral (ilustración 6).

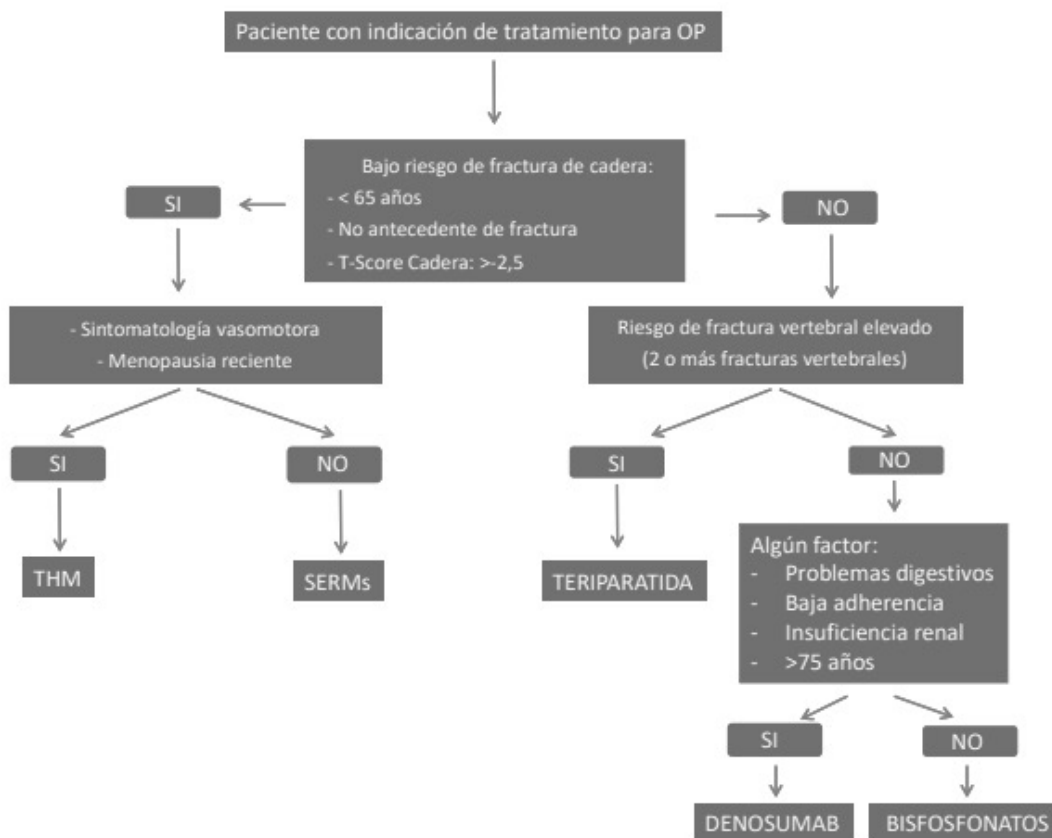


Ilustración 6. Esquema de elección de tratamiento. Tomado de MenoGuía AEEM. Primera edición 2020 (1)

1.2 Prolapso Órganos Pélvicos

1.2.1 Definición y diagnóstico

El POP está definido como la herniación a través de la vaginal de uno o más órganos pélvicos. Se manifiesta cuando existe un debilitamiento de las estructuras de soporte del suelo pélvico que permite el descenso de las vísceras pélvicas.

A pesar de que no se trata de una patología que amenace la vida de las paciente, si empeora mucho la calidad de vida, ya que puede contribuir a la aparición de disfunciones vesicales, intestinales o sexuales (52).

Como explicaremos en el siguiente apartado, muchas de las mujeres que presentan POP son asintomáticas. Cuando se presentan, los síntomas más comunes son la sensación de bulto y peso en genitales, aunque el POP se puede presentar con una variedad muy amplia de síntomas que pueden aparecer de manera aislada o conjunta. Los podemos agrupar según su localización (53):

- Vaginales: presión, peso, sensación o visualización de bulto.
- Urinarios: incontinencia, urgencia, chorro débil, sensación de vaciado incompleto, necesidad de reducción del prolapso para iniciar la micción...

En mujeres diagnosticadas de prolapso genital quirúrgico, en el 75% de los casos se identifica algún tipo de disfunción urinaria, y la más frecuente es la incontinencia urinaria de esfuerzo, pura o asociada, que se identifica en más de la mitad de los casos (54).

- Intestinales: incontinencia, urgencia, sensación de vaciado incompleto, necesidad de vaciamiento digital para completar vaciado, esfuerzo defecatorio, necesidad de reducción del prolapso para iniciar la defecación.
- Sexuales: dispauremia, falta de sensibilidad, disminución de la excitación y orgasmo, empeoramiento de la imagen corporal...
- Dolor: en vagina, vejiga, recto parte baja de la espalda o pelvis.

Por tanto, esta patología puede asociar otras complicaciones como la IU (incontinencia urinaria), la IF (incontinencia fecal) y la combinación de ambas se asocia frecuentemente con prolapso de los órganos pélvicos (55).

El POP es una patología ampliamente conocida en medicina pero cuyo estadiaje es difícil de estimar debido a que su diagnóstico es clínico y se realiza mediante la exploración, por lo que puede ser subjetivo. Ello junto a la existencia de múltiples enfoques, terminología y escalas, ha condicionado una discordancia en la estadificación de la enfermedad y en los tratamientos propuestos.

Para intentar definir mejor esta enfermedad, han surgido escalas que plantean una valoración lo más objetiva posible. Actualmente, la más extendida es la escala POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System), se trata de una herramienta estandarizada que permite la documentación, comparación y comunicación de los hallazgos clínicos y que goza de fiabilidad inter e intraobservador (56).

1.2.2 Epidemiología

El POP es una enfermedad muy prevalente. Se estima que afecta alrededor de 2,9% (95% IC 2,5-3,4) de las mujeres mayores de 20 años (57,58). En la revisión bibliográfica de Barber y Maher se encontró que el POP sintomático estaba presente en 3-6% de la población, pero tras realizar un examen vaginal objetivo, la prevalencia ascendió hasta un 50% (59).

Estudios posteriores como el de Cooper 2015, en el que se evaluó a 1832 mujeres de Reino Unido a través de cuestionarios, concluyeron que el 8,4% de las encuestadas manifestaba la sensación o presencia de un bulto vaginal. Además, el 4.9% de las encuestadas refería tener sensación de bulto fuera de la vagina (60).

Dentro de sus tipos, el más común es el que afecta a la pared anterior vaginal, siendo dos veces más frecuente que el de pared posterior y tres veces más que el apical. Independientemente, en la mayoría de pacientes se presenta en múltiples segmentos. (61).

Se calcula que sólo el 10-20% de las mujeres sintomáticas consulta por este motivo, a pesar de que las opciones terapéuticas disponibles (tanto las conservadoras como las quirúrgicas) han demostrado mejorar la calidad de vida (62).

Ello supone que, a lo largo de la vida de una mujer, el riesgo estimado de intervención quirúrgica indicada por POP sea del 12,6% (IC del 95%: 12,4-12,7), con todas las implicaciones económicas que ello conlleva (63).

Solo en EEUU, se practican más de 300.000 cirugías indicadas por POP, lo que supone entre el 15-18% de las histerectomías practicadas, siendo el POP la principal indicación para histerectomía en la menopausia (64,65). Además, en EEUU se calcula que esta demanda quirúrgica va a aumentar más de 50% de 2010 a 2050 por el aumento de la población envejecida (66).

1.2.3 Etiología del Prolapso de Órganos pélvicos

La etiología del POP es compleja y multifactorial. Se considera que, lejos de estar asociado a un único factor causante, su aparición se debe a la combinación de alteraciones anatómicas, fisiológicas, reproductivas y de estilo de vida.

Las pacientes pueden tener diferentes combinaciones de factores de riesgo y estos pueden tener mas o menos impacto dependiendo del momento de la vida de la mujer en el que ocurran y su esperanza de vida.

El modelo de DeLancey (67) nos acerca a la comprensión como se producen las disfunciones del suelo pélvico (DSP), con factores predisponentes, incitadores y promotores, donde el parto vaginal es el factor que mejor se correlaciona con la aparición del POP, tanto en estudios longitudinales como de cohortes. No obstante, las complejas interacciones entre la fisiología del embarazo, la mecánica del parto, las intervenciones obstétricas y los factores predisponentes (como la genética) todavía no están claras.

Posteriormente Tinelli (68), basándose en este esquema analiza los factores ligados al prolapso de órganos pélvicos. Según sus datos el envejecimiento, el trauma pélvico y la cirugía provocan denervación y devascularización tisular, alteraciones anatómicas y degradación del colágeno. Todo ello influye en la fuerza mecánica y predispone a la paciente al prolapso. Se ha demostrado que hay una reducción en el contenido proteico y de estrógenos en los ligamentos uterosacros, vagina y parametrio de pacientes con POP, ello puede ser una posible explicación de porque fallan los procedimientos quirúrgicos de corrección del prolapso y las frecuentes recurrencias (hasta el 30%) (69).

Sus conclusiones por tanto, son que la terapia del POP debe estar mas influenciada por la genética, los cambios biológicos, la homeostasis del tejido y las hormonas tópicas, en lugar de la cirugía correctiva.

De los factores expuestos analizaremos los siguientes:

Genética y factores biológicos en el POP

La existencia de factores de riesgo hereditarios para los trastornos del suelo pélvico está ampliamente reconocida, existen estudios que sugieren que la prevalencia de prolapso e incontinencia se asocian a la raza. De tal manera que las mujeres latinas y blancas tienen mayor riesgo de prolapso sintomático que las mujeres americanas africanas (con tasas de prevalencia de 4.89 y 5.35 respectivamente) (70).

En cuanto a los antecedentes familiares, contamos con metaanálisis (71) que señalan que el riesgo de padecer un prolapso en mujeres con historia familiar positiva de POP es del 2.58 (IC 95 % 2.12-3.15). El riesgo es de hasta el 3.2 si es la madre de la paciente la que ha sufrido POP y de 2.4 si es su hermana (72).

Estos hallazgos sólidos de heredabilidad de la patología han justificado la realización de estudios genéticos en busca de variantes de predisposición al POP. Los primeros estudios realizados identificaron regiones diana (principalmente del colágeno) que han sido objeto de múltiples estudios posteriores.

Una revisión sistemática de estudios genéticos encontró que el genotipo AA del colágeno tipo 3 alfa 1 (*COL3A1*) se asoció con POP (odds ratio, 4.79; IC 95% 1.91–11.98) en comparación con el genotipo GG (73). Más recientemente se ha encontrado asociación entre polimorfismos rs1800012 del gen *COL1A1*, rs2228480 del gen *ESR1*, rs12589592 del gen *FBLN5*, rs484389 del gen *PGR* y prolapso (74, 75). Otros estudios correlacionan la expresión de *BMPI* y *COL1* con el POP. Ello sugiere una asociación entre *BMPI* y la síntesis de colágeno en la pared vaginal (76).

Edad

Se sabe que la edad está asociada con la prevalencia y la gravedad de todos las DSP. En estudios transversales basados en población como el de Miedel y cols (77) se objetivo que, entre 558 mujeres de 30 a 79 años con útero intacto y sin cirugía pélvica previa que completaron una encuesta usando cuestionarios validados para POP sintomático, la edad tuvo una asociación independiente de otros factores con el prolapso sintomático.

Las mujeres que consultaban por este motivo en una clínica específica (suelo pélvico) tenían una edad media de 61.5 años y más de la mitad de las mujeres (57%) tenían 60 años o más (78).

Además, se ha demostrado que la tasa de cirugía POP aumenta con la edad, alcanzando un máximo en la sexta década. Así, el riesgo de por vida de sufrir una sola operación para POP a la edad de 80 años es del 11.1% (69).

En términos generales, el estudio POSST concluyó que hay un aumento del 10% de padecer POP en cada década de la vida (79).

Modificaciones biológicas (colágeno)

Las anomalías en el tejido conectivo del suelo pélvico se han considerado un factor importante en la etiología del prolapso genitourinario. El tejido conectivo pélvico mantiene las estructuras unidas y forma los tendones, las fascias y ligamentos que, además, permiten a los músculos ejercer tracción a través de sus puntos de fijación.

El tejido conectivo es una estructura viva que se somete a una remodelación en respuesta a varios factores. Los ligamentos también se reparan cicatrizando con colágeno: pierden elasticidad y fuerza después del proceso de curación y pueden elongarse.

Por tanto, se sugiere que las anomalías del tejido conectivo o las alteraciones en la reparación de éste aumentando su degradación, pueden predisponer a las mujeres al prolapso.

Así la hipótesis de Jackson (80), postulada hace más de dos décadas, parece tener vigor en la actualidad: en pacientes jóvenes con POP existiría un mayor degradación de colágeno debido a un aumento en la actividad de la enzima metaloproteinasa.

Al largo plazo, en el tejido encontramos un contenido menor de colágeno, siendo además muchos de sus enlaces cruzados inmaduros, dando lugar a un colágeno recién formado que se degrada mas fácilmente que el material glicosilado mas antiguo, y por tanto tiene una resistencia mecánica deteriorada que lo hace más frágil y susceptible a la ruptura (ilustración 7).

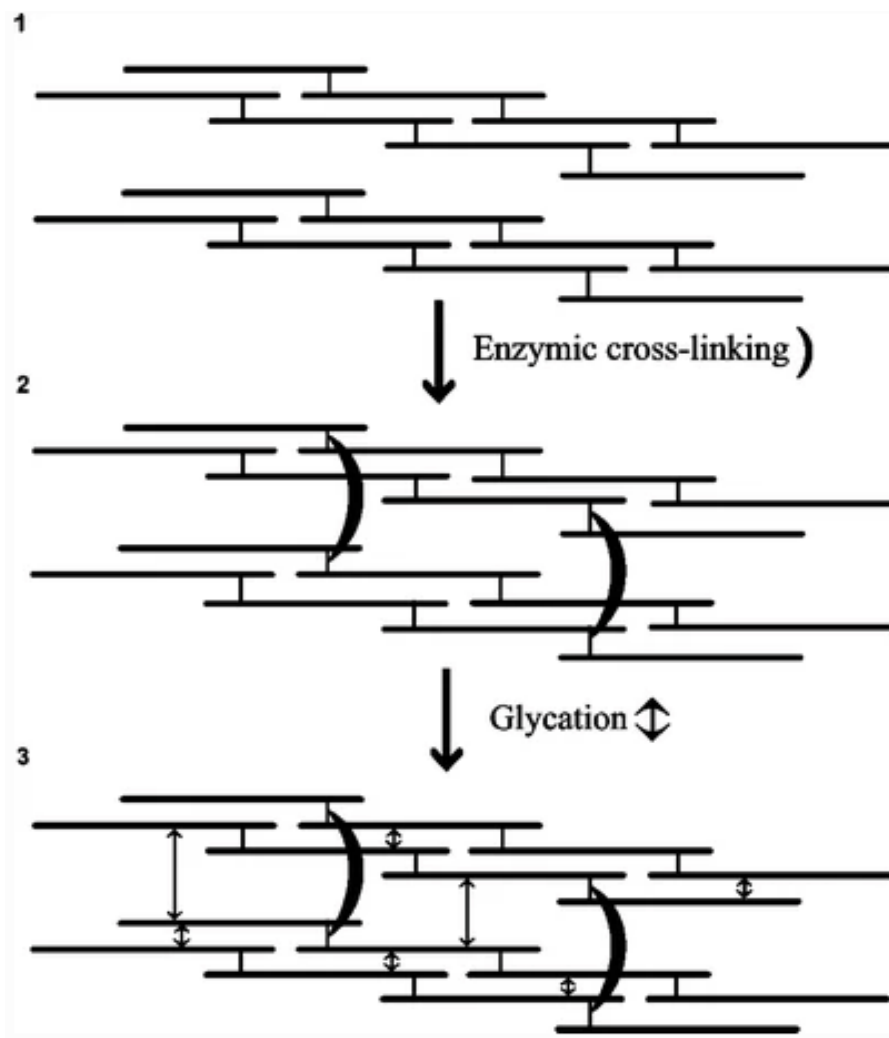


Ilustración 7. Maduración del colágeno. A medida que el tejido madura, las fibras de colágeno inmaduras con enlaces divalentes (1) se convierten en fibras de colágeno maduras con enlaces trivalentes estables (2). El colágeno maduro se metaboliza lentamente, y es susceptible a la glicación (3). Tomado de Kerkhof et al. Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse-a review of the current literature (84).

Además, tejido conectivo visceral proporciona una cápsula para los órganos pélvicos. Este tejido de soporte pélvico contiene vasos sanguíneos, nervios y tejido conectivo fibroso.

El tejido conectivo se compone principalmente de colágeno y elastina, siendo el colágeno la proteína más común en el cuerpo humano. El colágeno representa el 30% de la proteína total, y aunque se han identificado más de 14 diferentes tipos de colágeno, los tipos I, III y V son los principales componentes estructurales del epitelio vaginal y la fascia endopélvica. El colágeno tipo I confiere fuerza a los tejidos mientras que el tipo III contribuye a la elasticidad. En cuanto al colágeno tipo V, que se encuentra en pequeñas cantidades en la vagina, aún se desconoce su función pero parece implicado en la cicatrización y la fibrilogénesis (81).

La elastina aporta la capacidad de extensibilidad y elasticidad a los tejidos de colágeno.

Factores relacionados con el contenido y la expresión de ARN de enzimas relacionadas con la síntesis de elastina han sido evaluados en mujeres con POP encontrando un metabolismo alterado en las mismas (82).

Pero además, la matriz extracelular es una mezcla compleja de proteínas de cadena larga; incluyendo colágeno, elastina y proteoglicanos. Esta mantenida por fibroblastos a través de la secreción de proteasas y factores de crecimiento, que modulan la síntesis y descomposición de las fibras estructurales (83). Su metabolismo, que esta modulado por hormonas reproductivas y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, la edad y el estrés mecánico, ha sido revisado profusamente encontrando una predisposición a la remodelación anormal en las pacientes POP (84).

El constituyente más importante de la fascia endopélvica también es el colágeno glicoproteico, se trata de una proteína fibrosa que forma reticulaciones entre fibras de colágeno adyacentes. Los proteoglicanos son una red de fibras de colágeno que lo rodean y se mantienen las fibras en su lugar y resisten la compresión atrapando el agua moléculas. Incluyen glicoproteínas enlazadoras (es decir, fibronectina, vitronectina y laminina), que proporcionan un papel de enlace directo a superficies celulares de

colágenos o proteoglicanos para ensamblar la matriz estructural extracelular viscoelástica estructural.

El colágeno es degradado por una familia de enzimas catabólicas, las MMP o metaloproteinasas de la matriz, que están reguladas por la producción local de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP). El equilibrio entre MMP y TIMP define la colagenolisis. Así el tejido de la pared vaginal de mujeres con POP expresa una mayor proporción de mRNA de MMP-1 a TIMP-1, que los controles (85).

En resumen, los fibroblastos afectados de tejidos posmenopáusicos prolapsados produjeron matrices alteradas in vitro en comparación con los controles, de manera que se demuestra que el estiramiento altera la capacidad de los fibroblastos para mantener su arquitectura del citoesqueleto y se especula con que puede interrumpir la integridad ligamentosa (86).

Bajo la hipótesis de que las alteraciones del tejido conectivo están involucradas en la mayor prevalencia de POP, se han realizado diferentes estudios sobre la asociación entre los cambios cuantitativos y cualitativos en el colágeno.

Múltiples autores han examinado, mediante biopsia, la pared vaginal prolapsada; el contenido total de colágeno, el contenido de colágeno III, las relaciones entre colágeno I / III, la reticulación y la morfología del colágeno, así como sus cambios metabólicos, en muestras de tejido tomado de mujeres con prolapso en comparación con grupos control (87-89) .

Aun así, una revisión reciente concluyó que tales estudios son difíciles de interpretar porque las diferencias en el sitio de la biopsia y la metodología son de utilidad limitada, porque no hay forma de saber si cualquier observación de este tipo es una causa o un efecto del prolapso (90).

Y sin embargo, la asociación con trastornos del colágeno, en general, la encontramos en pacientes con POP frente a controles sanos. Así, las pacientes con POP informaron de una mayor prevalencia de venas varicosas o hiper movilidad articular (91).

Efecto de los esteroides sexuales

El déficit de estrógenos no es la causa principal del prolapso del suelo pélvico, pero sin duda contribuye en cierto grado. Así en una editorial en la revista *International Urogynecology* (92) afirman que sería plausible la hipótesis de que la deficiencia de estrógenos después de la menopausia acelera los efectos adversos de envejecimiento biológico en los mecanismos de soporte del suelo pélvico.

Numerosas evidencias experimentales y clínicas nos demuestran como las hormonas sexuales tienen una repercusión urogenital, relacionándose con cambios en el metabolismo del colágeno.

Así en un estudio llevado a cabo con macacos, el estradiol aumentó el ARNm del colágeno tipo I y III comparado con raloxifeno o con la ausencia de tratamiento (93). En otro estudio, realizado en fibroblastos cultivados de piel humana de mujeres posmenopáusicas, tanto el estradiol como el Raloxifeno (este en mayor medida) estimularon la actividad de prolidasa, un marcador de aumento de la renovación del colágeno, en comparación a la ausencia de tratamiento (94). En un estudio con fibroblastos vaginales procedentes de mujeres posmenopáusicas con prolapso, la terapia estrogénica local no mejoró las características físicas de su estiramiento tras cultivo (95). El resultado contradictorio, puede explicarse por el hecho de que el receptor de estrógeno α y el receptor de estrógeno β son expresados en la pared vaginal de mujeres posmenopáusicas y que la terapia estrogénica vaginal local logró aumentar la expresión del receptor de estrógeno α , mientras que la expresión del receptor de estrógeno β se mantuvo prácticamente sin cambios (96).

En un estudio caso-control el empleo de terapia hormonal durante 5 años o más desarrollo un efecto protector en el desarrollo de disfunciones del suelo pélvico (97).

Los datos más llamativos sobre el efecto del estrógeno provienen de un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo frente a estradiol oral en mujeres con IUE. El estrógeno aumentó la expresión de MMP-2 (estimulando la degradación del colágeno envejecido), pero además se sintetizó nuevo colágeno (como lo atestigua el aumento de los enlaces cruzados inmaduros) (98).

Por último, recalcar que el impacto de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos) en el tracto urogenital ha sido documentado por el hallazgo como efecto adverso e incidental de aumento de IUE / POP en un ensayo multicéntrico en fase III con levormeloxifeno controlado con placebo. (99) La rama de tratamiento con levormeloxifeno se asoció con un aumento de más de tres veces (7% vs 2%) en el riesgo de prolapso y un aumento de casi cinco veces (17% vs 4%) del riesgo de incontinencia urinaria en comparación con placebo. Aunque estos datos se derivaron de los informes de eventos adversos del ensayo clínico, sin un examen uroginecológico estandarizado, los investigadores concluyeron que dado el nivel de significado estadístico de estos resultados no era probable que fueran accidentales.

Como conclusión de todo lo expuesto anteriormente, debemos destacar que el tejido pélvico de mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo y prolapso de órganos pélvicos muestra una predisposición genética a una anormal remodelación de la matriz extracelular, que está modulada por las hormonas reproductivas, trauma mecánico (parto), cargas de estrés y envejecimiento. La posterior remodelación sin la reparación adecuada de la arquitectura normal de los tejidos y sus propiedades mecánicas conducirán a su posterior disfunción.

2

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 Antecedentes en la literatura

La inquietud por relacionar ambas patológicas (osteoporosis y prolapso de órganos pélvicos) tiene ya cierto recorrido.

Los primeros estudios que las relacionaron aparecieron en 2000 y encontraron asociación prácticamente por casualidad.

MacLennan et al fueron el primer grupo en describir una relación entre la función alterada del suelo pélvico y la osteoporosis. Diseñaron un estudio poblacional transversal de prevalencia de disfunción de suelo pélvico usando una base de datos de salud de sur de Australia (100). Las mujeres incluidas en el estudio fueron preguntadas sobre síntomas de disfunción del suelo pélvico y comorbilidades medicamente confirmadas, objetivándose una relación estadísticamente significativa entre problemas del suelo pélvico y osteoporosis (Odds Ratio 1.8, 95% IC, 1.0-3.2, $p=0.049$).

Posteriormente se diseñó un estudio de cohortes en la clínica Mayo que evaluó a 9893 pacientes con antecedente de histerectomía, los autores pretendían relacionar la ooforectomía en la menopausia con la aparición de fracturas por fragilidad basando su origen causal en el hipoestronismo y la exacerbación de la pérdida de masa ósea que este provoca. Pero lo que encontraron fue que la asociación entre ooforectomía y fractura no existía, y el único factor de riesgo estadísticamente significativo (Odds Ratio 1.33; 95% CI, 1.01-1.74) para la aparición de fracturas osteoporóticas era la histerectomía siempre y cuando se hubiese indicado por prolapso uterino o vaginal (independientemente de la ooforectomía) (101). Estas fracturas aparecían principalmente a nivel vertebral y en miembros distales.

En la línea de estos resultados, se presentaron otros estudios como el de Pal (102), de casos y controles que confirma la existencia de una asociación independiente (Odds ratio: 1.45, 95% CI, 1.08-1.95, $P=0.01$) entre el rectocele severo y la fractura osteoporótica. Del conjunto de pacientes que se sometieron a evaluación de la densidad

mineral ósea, aquellas con prolapso moderado-severo demostraron DMO significativamente mas baja en todos las regiones evaluadas ($\beta=-0.03$, SE 0.02) con una significación limítrofe ($P=0.05$), sugiriendo que el estado del colágeno “subóptimo” asociado con POP también puede involucrar al colágeno óseo y, por lo tanto, traducirse en compromiso esquelético.

Otros estudios basados en la cohorte WHI-EP (Women’s Health Initiative Estrogen plus Progestin) confirman que el POP moderado severo (de cualquier compartimento) es in factor de riesgo independiente para las fracturas de cadera (Odds Ratio 1.83, 95% CI, 1.16-2.89, $p=0.01$). Además, el rectocele moderado-severo conlleva un riesgo adicional de fracturas vertebrales (Odds Ratio 2.61, 95% CI, 1.04-6.56, $p=0.042$) y antebrazo (Odds Ratio 1.87, 95% CI, 1.06-3.29, $p=0.03$) en mujeres no tratadas con terapia hormonal (103).

Los últimos estudios casos y controles realizados determinan la relación entre prolapso y densidad mineral ósea. Se comparó la DMO de columna lumbar y cuello femoral de pacientes con POP moderado-severo y sin prolapso, encontrado que la DMO en columna lumbar se correlacionó inversamente con la severidad del POP ($p=0.001$).

Los autores concluyen que dado que la disminución de la DMO es un factor de riesgo para fracturas, las mujeres con POP grave tendrían un mayor riesgo de padecer una fractura osteoporótica a la espera de estudios especialmente diseñados para demostrarlo (18).

Nuevos estudios publicados en 2021, corroboran esta asociación entre osteoporosis y POP, el mayor analiza una base de datos de hasta 842,228 pacientes coreanas buscando aquellas que presentan POP y osteoporosis (104). El POP avanzado se correlacionó con osteoporosis en mujeres de 50 años o mas entre 2015 y 2017 ($p<0.0001$). Después de ajustar por edad, el POP avanzado se correlacionó con osteoporosis en el conjunto de datos de todos los años analizados.

Estudios de casos y controles de menor tamaño han sido llevados a cabo objetivando en curvas ROC que un aumento de la severidad del prolapso (según clasificación POP-Q) aumenta también el riesgo de desarrollar osteoporosis severa (media por DMO) (105). Curiosamente, este estudio también relaciona otras comorbilidades como la presencia de hipertensión ($p=0.028$), osteocondrosis ($p=0.001$), escoliosis ($p=0.028$) y hemorroides ($p=0.013$).

Aunque como hemos desarrollado, existe amplia literatura sobre el tema, aun no se han diseñado estudios específicos con el fin de determinar que el POP es un factor de riesgo independiente para la fractura osteoporótica.

2.2 Plausibilidad biológica

La plausibilidad biológica de esta asociación estaría basada en parte en la edad y el déficit estrogénico, pero estos factores por si solos no pueden explicar todos los hallazgos y cada vez cobra mas importancia la contribución de la alteración del tejido conectivo al origen de ambas patologías, predominantemente del colágeno, cuyo papel se reconoce cada vez más.

Sabemos que el colágeno forma parte fundamental de la matriz del hueso y también de los tejidos que componen la vagina y la fascia endopelvica, por lo que una alteración cuantitativa y cualitativa del mismo podría dar lugar a ambas patologías.

En el caso del hueso, sabemos que contenido mineral óseo mantiene la rigidez y la fuerza, pero el colágeno, además de actuar como matriz para la mineralización del hueso, contribuye en la diferenciación de osteoblastos y por tanto le confiere al hueso propiedades dúctiles y de estabilidad y fuerza (106). Cuando existe una alteración cuantitativa o cualitativa del colágeno, el hueso pierde sus propiedades mecánicas y presenta riesgo de fractura.

Estas alteraciones se han podido objetivar previamente en pacientes que presentan trastornos del colágeno como, por ejemplo, síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y osteogénesis imperfecta (107). Además, estos síndromes también predisponen a los pacientes a presentar con mayor frecuencia POP (108, 109).

En el caso del POP, las alteraciones del colágeno actúan debilitando los tejidos de sostén y ello impide el mantenimiento de la topografía del tejido arquitectónico de la pelvis.

Existe amplia literatura que demuestra que el POP se relaciona con una alteración generalizada del tejido conectivo (109-111), así como de su asociación con la fragilidad esquelética (101-103).

La plausibilidad biológica y la consistencia de las observaciones de las relaciones entre el tejido conectivo pélvico y la integridad esquelética añaden credibilidad a la hipótesis de que el POP puede ayudar a identificar a mujeres menopaúsicas con mayor riesgo de fractura y podría tener implicaciones para la salud pública utilizándose para optimizar la salud ósea en una población con alto riesgo de fractura.

3

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Hipótesis y objetivo del estudio

El objetivo principal del estudio es demostrar la asociación entre prolapso de órganos pélvico y osteoporosis, estableciendo el POP como factor de riesgo para la fractura osteoporótica.

Nuestra hipótesis es que el prolapso genital es un factor de riesgo independiente para la fractura osteoporótica en la mujer postmenopáusica.

El objetivo secundario es demostrar que existen marcadores radiográficos cuantificables, independientes de la mineralización ósea y distintos del método Genant, que diferencian la estructura ósea de pacientes con prolapso de órganos pélvicos y pacientes sin esta patología.

Nuestra hipótesis en este sentido es que existen cambios óseos cuantificables mediante biomarcadores de imagen en las pacientes con prolapso de órganos pélvicos.

3.2 Diseño del estudio

Con el fin de demostrar la asociación entre POP y OP establecida, solo objetivada hasta la fecha en estudios retrospectivos o no diseñados para este fin, hemos diseñado y puesto en marcha un estudio analítico, observacional y prospectivo transversal.

3.3 Aspectos éticos y legales

El estudio ha sido presentado y aceptado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe con número de expediente 2016/0493.

Ello garantiza que se han respetado los principios éticos básicos y los Derechos Humanos (Apéndice adjunto 1).

Todas las pacientes incluidas en el estudio han sido informadas del objetivo del mismo y han firmado un consentimiento informado previo a la inclusión.

3.4 Población

Hemos sido estrictos en la selección de las pacientes incluidas en el estudio, aplicando criterios de exclusión que nos permitan evitar sesgos de confusión porque actúen como factores de riesgo para alguna de las patologías que intentamos relacionar.

Las pacientes objeto del estudio son:

- Mujeres postmenopáusicas. En nuestro estudio, definimos menopausia como ausencia de menstruación en al menos un año.
- Reclutadas en las consultas externas del Área de la mujer de nuestro hospital, que es el equivalente al Servicio de Ginecología y Obstetricia. Principalmente en las consultas especializadas de Menopausia y Suelo Pélvico.
- Que presenten densidad mineral ósea medida por DEXA en columna en rango de osteopenia severa (T-score <-2) y osteoporosis (T-Score <-2.5).
- Raza caucásica, etnia hispana.
- Que accedan a participar en el estudio tras la lectura de la hoja informativa proporcionada (Apendice adjunto 2) y hayan cumplimentado el consentimiento informado (Apendice adjunto 3).
- Que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Los criterios de exclusión aplicados son:

- Antecedentes de insuficiencia ovárica precoz sin tratamiento.
- Consideramos Menopausia prematura a aquella que ha acontecido a los 40 años o antes.
- Prolapso sintomático diagnosticado antes de la menopausia.
- Osteoporosis diagnosticada secundaria a enfermedades.

- Presencia de enfermedad inflamatoria crónica tratada con corticoides largos periodos de tiempo (>3 meses).
- Existencia de enfermedades que alteran el metabolismo óseo (renales, hepáticas, hiperparatiroidismo, diabetes tipo I).
- Pacientes en tratamiento actual y pasado para osteoporosis.
- No recomendación de estudios radiológicos.
- Dificultades cognitivas que impidas a la paciente entender o consentir la participación en el estudio.

Iniciamos el reclutamiento de pacientes en Octubre del 2016 y lo prolongamos durante dos años hasta octubre de 2018.

Todas las pacientes incluidas en el estudio han sido reclutadas en el Área de salud de la mujer, procedentes de las consultas de ginecología general y suelo pélvico.

A todas ellas han dado su consentimiento por escrito para la participación en el estudio.

3.5 Recogida de datos

Tras obtener el consentimiento informado para la participación en el estudio se entrevista a las pacientes llevando a cabo un cuestionario para descartar criterios de exclusión y posibles factores de confusión.

En el cuestionario (Apéndice adjunto 4) incluimos las siguientes preguntas:

- Edad, raza, nivel educativo (primaria, secundaria o universitario) y actividad profesional.
- Historia ginecológica y obstétrica: Edad de menarquia, edad de menopausia, Gestaciones mas allá de las 24 semanas, partos y tipo de parto, uso de anticonceptivos, meses de lactancia materna.

- Antecedentes personales y familiares de fractura.
- Antecedentes médico-quirúrgicos de la paciente: operaciones, enfermedades actuales o pasadas y tratamiento.
- Hábitos tóxicos: Consumo de tabaco.
- Consumo de Café o Té según unidades al día.
- Ejercicio: Ninguno, leve (una hora menos de tres veces por semana), moderado (una hora al menos tres veces por semana) o intenso (una hora o más todos los días)
- Consumo de calcio y vitamina D (25 hidroxicolecalcifediol, 25(OH)D o calcifediol).
- Número de caídas en el último año.
- Presencia o ausencia de prolapso: en caso de presentarse, compartimento afecto y severidad del mismo.

3.6 Pruebas complementarias y su valoración

Una vez las pacientes están incluidas en el estudio y hemos comprobado que no presentan ningún criterio de exclusión, se les realizan las pruebas complementarias necesarias para llevar a cabo el estudio:

- Densitometría: realizada mediante DEXA en el Servicio de Radiología del Hospital Politécnico y Universitario La Fe
- Exploración ginecológica para determinar si existe prolapso: la lleva a cabo un ginecólogo especializado en suelo pélvico del Área de Salud de la Mujer del Hospital Politécnico y Universitario La Fe, con la paciente en decúbito supino y posición ginecológica usando la escala POPQ.
- Definimos prolapso como un descenso de cualquier compartimento a nivel II o mayor, sea sintomático o no.
- Radiografía lateral de columna (dorso-lumbar): realizada en el Servicio de Radiología del Hospital Politécnico y Universitario La Fe.

- AS general con marcadores de metabolismo óseo y marcadores de resorción ósea. Realizada y valorada en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Politécnico y Universitario La Fe .
 - Calcio, Fosforo y vitamina D.
 - Marcadores de resorción ósea: P1NP y CTX.

3.7 Metodología

Una vez la paciente entra en el circuito de reclutamiento de pacientes, el esquema de trabajo y recogida de datos se distribuye en tres consultas:

- En la primera, si la paciente cumple criterios de inclusión se procede a la exploración ginecológica y se solicita densitometría.
- En la segunda, reclutaremos a todas aquellas pacientes con resultado de DMO Tscore < -2.

Explicamos el estudio a las pacientes de manera verbal y aportando una hoja explicativa. Si la paciente desea colaborar firma el consentimiento informado para la participación y se le realiza una entrevista con cumplimentación del cuestionario.

Si no se detectan criterios de exclusión la paciente queda incluida en la base de datos y la asignaremos a uno de los dos grupos; prolapso o no prolapso, según la variable presencia o ausencia de prolapso.

Solicitaremos las pruebas complementarias analíticas y radiológicas.

- En la tercera y última consulta se valoran los resultados de las mismas y se informa a la paciente. Se instaura tratamiento en caso de precisar.

La lectura de las radiografías las llevan a cabo tres radiólogos experimentados, pertenecientes a la sección de patología musculoesquelética del Servicio de Radiología del Hospital Politecnico y Universitario La Fe mediante el método semi-cuantitativo de Genant (Ilustración 8) que es actualmente el “gold standard” para la detección de fracturas vertebrales. Tras su evaluación emiten un informe sobre cada paciente indicando si a su parecer existe o no fractura, la localización de la misma y su grado (1, 2 o 3).

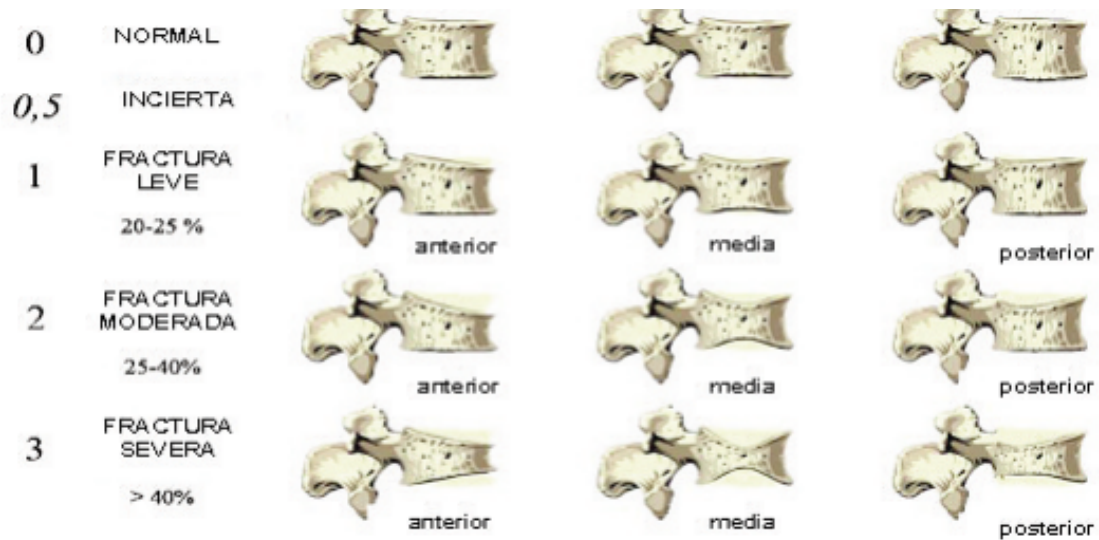


Ilustración 8. Método semicuantitativo de Genant para clasificar el tipo y severidad de las fracturas vertebrales

Se realizan tres lecturas independientes con método de enmascaramiento; de modo que los radiólogos desconocen a que grupo de pacientes están evaluando y el resultado de la evaluación de sus compañeros.

Hemos considerado como “presencia de fractura” el resultado mayoritario de los radiólogos, es decir, cuando al menos dos radiólogos han indicado la existencia de la misma, independientemente de la localización o el grado.

Posteriormente la empresa de bioimagen QUIBIM® recupera del sistema de almacenaje PACS las imágenes adquiridas por Servicio de Radiología del Hospital Politécnico y Universitario La Fe y realiza un análisis computacional de imagen sobre la base de datos recogida.

Se trata de una lectura informatizada de las radiografías con el fin de obtener una valoración objetiva mediante la extracción de biomarcadores de imagen para la caracterización de microarquitectura ósea. Con ello intentamos determinar si las características extraídas en cada vertebra están de alguna manera relacionadas con el prolapso uterino.

La metodología del análisis de imagen radiómico ha sido la siguiente:

- Se seleccionaron solo las proyecciones laterales para el análisis, descartando las frontales para poder evaluar los ratios antero-posteriores y antero-mediales como variables del estudio.
- Para poder evaluar las características de textura y de intensidad de pixel de las vertebra es necesario realizar la segmentación de una región de interés de cada una de ellas. Esta segmentación (ilustración 9) se realizó delimitando el cuerpo vertebral utilizando el software itk.SNAP (112).

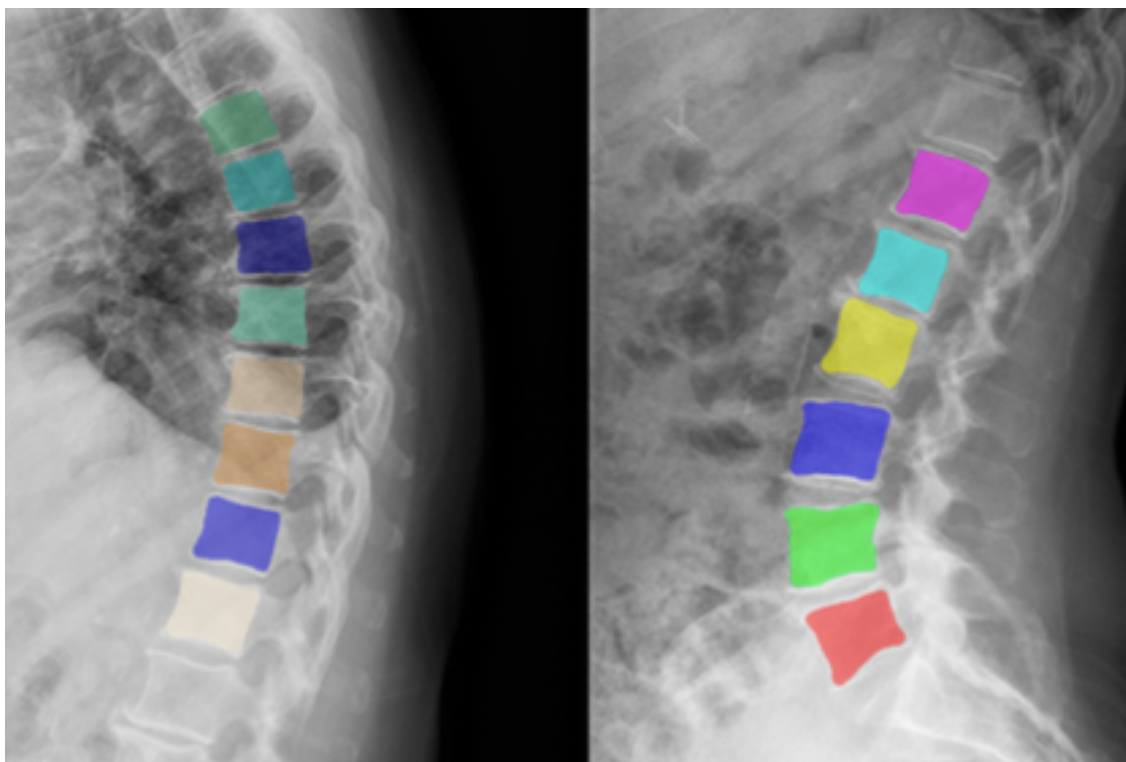


Ilustración 9. Segmentación de las vertebra (software itk.SNAP)

Los parámetros analizados por QUIBIM® han sido los siguientes:

- Variables morfológicas: Se extraen las variables morfológicas de cada vertebra basadas en la medida de las alturas anterior, medial y posterior del cuerpo vertebral (ilustración 10).

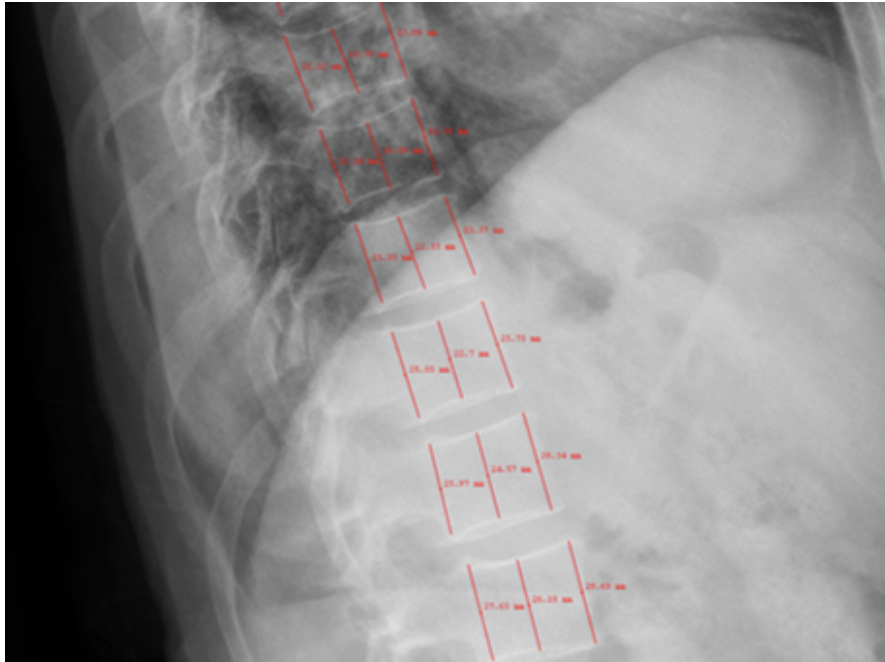


Ilustración 10. Medidas de las alturas vertebrales

- A partir de la medida de las alturas se extrajeron los ratios antero-posterior y antero-medial mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{"Ratio AP} = HA/HP\text{"}$$

$$\text{"Ratio AM} = HA/HM\text{"}$$

Donde **HA** es la altura anterior, **HP** es la altura posterior y **HM** es la altura medial.

Los ratios antero-posteriores y antero-mediales definen el acúñamiento vertebral, el cual está estrechamente relacionado con las fracturas vertebrales (113).

- Variables de intensidad de pixel: Se extraen variables que puedan ofrecer información sobre la heterogeneidad de la estructura ósea del cuerpo vertebral.
- Las variables extraídas de valores de pixel a partir de las intensidades contenidas en cada vertebra fueron media, mediana, desviación estándar, percentil 25 y percentil 75.
- Variables de textura: El análisis de texturas de primer y segundo orden permite obtener descriptores para caracterizar la heterogeneidad de los cuerpos vertebrales.

El análisis de texturas de primer orden consiste en la extracción de características a partir del histograma de intensidades de pixel. Utilizando esta aproximación se extrajeron dos variables de primer orden: curtosis y asimetría (ilustración 11).

La curtosis nos indica si los valores de intensidad del histograma están más concentrados en el centro y en las colas de la distribución (curtosis \uparrow), o se trata de un histograma mas plano, menos apuntado y con colas menores (curtosis \downarrow).

La asimetría (o skewness) indica si la mayor parte de los valores de la distribución están desplazados a la derecha o a izquierda respecto a una distribución simétrica. Si están desplazados a la derecha la asimetría es negativa y hacia la izquierda positiva.

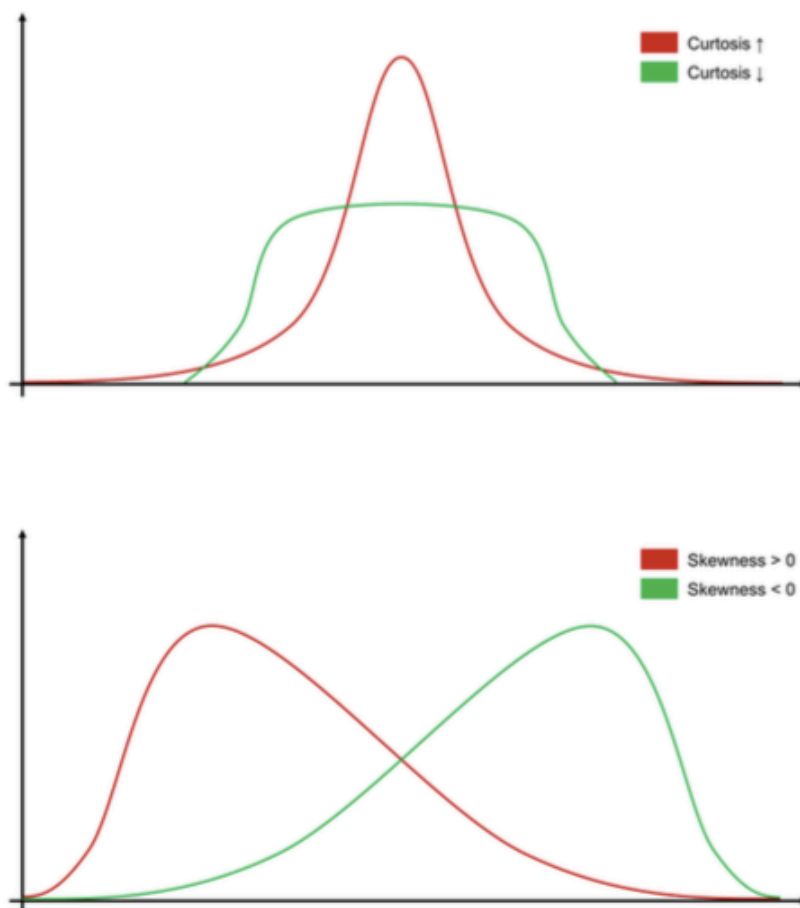


Ilustración 11. Arriba, gráfica con dos distribuciones de valores con distintos valores de curtosis. Abajo, gráfica con dos distribuciones de valores con distintos valores de asimetría

El análisis de texturas de segundo orden se puede realizar con distintas herramientas matemáticas. Con el análisis de segundo orden no se tiene en cuenta solo la distribución general de intensidades (histograma), sino que también se considera la relación espacial entre los distintos píxeles, es decir, se estudia como es la distribución de los valores de intensidad de pixel en el espacio de la imagen. Para este análisis QUIBIM® utilizó la “Gray Level Co-occurrence Matrix” (GLCM). La GLCM es una de las aplicaciones más utilizadas para el análisis de texturas en radiología (114,115).

Para aplicar este análisis, se debe antes normalizar la imagen, de manera que todas las adquisiciones tengan los mismos niveles de intensidad. Posteriormente se calcula el GLCM de la imagen en distintas orientaciones. En este estudio se han utilizado los ángulos mas comunes; 0° , 45° , 90° y 135° .

Este ángulo marca en que dirección se recorre la imagen para crear la GLCM, es decir, en que dirección se estudia la relación espacial entre los pixeles.

Para explicar un poco mejor el funcionamiento de la GLCM pondremos un ejemplo (ilustración 12) considerando una imagen de 4 x 4 píxeles (figura) con tres niveles de gris (0,1 y 2).

0	0	1	0
1	0	2	1
1	1	2	2
1	0	0	1

Ilustración 12. Imagen ejemplo.

Se se escoge el ángulo de 90° , la GLCM se construirá buscando pixeles contiguos del mismo valor en esa dirección. En este caso, se buscarán parejas de (0,0), (1,1) y (2,2).

Tal y como vemos en el ejemplo, escogiendo el ángulo de 90° (recorrer la imagen de izquierda a derecha), encontramos dos parejas de 0. Por tanto, la posición (0,0) en la GLCM tendrá un valor de 2 (ilustración 13).

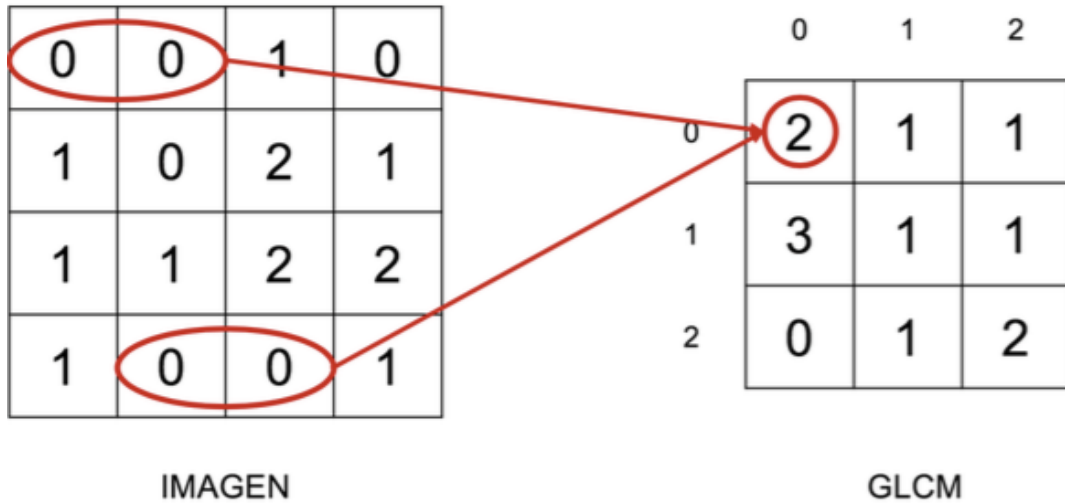


Ilustración 13. Escogiendo el ángulo 90° (recorrer imagen de izquierda a derecha), encontramos dos parejas de 0. Por tanto, la posición (0,0) en la GLCM tendrá un valor de 2.

A partir de la GLCM se extrajeron 19 características de texturas de segundo orden en las 4 direcciones descritas. Para simplificar el análisis radiómico estas variables se promedian obteniendo un único valor para cada una de las 19 características. Estas características no tienen una interpretación intuitiva clara, ya que no se extraen directamente de la imagen, sino de una transformación de los datos, que es la GLCM.

Todas las características aportan información sobre la heterogeneidad de la zona bajo estudio, son las siguientes:

- Autocorrelation: cuantifica el número de patrones repetidos localizados en la imagen analizada.
- Cluster Prominence: mide la asimetría de los datos de la imagen. Cuando mayor es su valor, menos simétrica es la imagen analizada.
- Cluster Shade: mide la asimetría de la matriz GLCM.
- Contrast: mide la cantidad de variaciones locales de contraste presentes en la imagen.
- Correlation: mide las dependencias lineales existentes entre los valores de gris presentes en la imagen.
- Difference Entropy.
- Difference Variance.

- Dissimilarity: mide las variaciones existentes entre pares de niveles de gris en la imagen. Este parámetro es análogo a la característica “contrast”, con la diferencia de que el parámetro “dissimilarity” está ponderado por una serie de pesos y crece cuadráticamente, mientras que el de contraste no.
- Energy: analiza la uniformidad del tejido. Detecta los desordenes presentes en las imágenes.
- Entropy: mide el desorden o complejidad de la imagen, esta inversamente correlacionada con la característica “energy”.
- Homogeneity. analiza la homogeneidad de la imagen, es decir, la semejanza entre los pixeles.
- Information Measure of Correlation 1.
- Information Measure of Correlation 2.
- Inverse difference: es similar a la homogeneidad pero decrece linealmente en vez de cuadráticamente.
- Maximum Probability: valor máximo en la matriz de co-ocurrencia.
- Sum Average.
- Sum Entropy.
- Sum of Squares Variance: mide la dispersión de los datos respecto a la media.
- Sum Variance.

El software utilizado para el análisis de imagen fue desarrollado íntegramente por QUIBIM® (Quibim Precisión Texture – QP Texture®).

3.8 Base de datos

En este apartado comentaremos las pérdidas de seguimiento sufridas a lo largo del proceso de reclutamiento que se extendió desde Octubre del 2016 hasta octubre de 2018 y como ello ha ido modificando nuestra población hasta la base de datos final (ilustración 14).

Tras la realización de 468 densitometrías solicitadas desde nuestras consultas, se obtuvo un resultado de T-score en columna <-2 y la aceptación para participar en el estudio mediante la firma del Consentimiento informado en 164 casos.

Tras la entrevista, 13 pacientes presentaban criterios de exclusión, principalmente por la toma de tratamiento para osteoporosis o la presencia de enfermedades causantes de osteoporosis secundaria.

De las 151 radiografías de columna solicitadas solo se realizaron 103, por lo que 48 pacientes no acudieron a su cita en el Servicio de Radiología durante el proceso de reclutamiento.

Finalmente, las 103 radiografías que si se realizaron, pudieron ser valoradas por los radiólogos mediante el método semicuantitativo de Genant, pero solo presentaban la suficiente calidad de imagen que permitía su análisis informatizado 89 pacientes, de las cuales 46 se encuentran en el grupo no prolapso y 43 en el grupo prolapso.

Todas estas pacientes habían sido entrevistadas, pero algunas no han contestado alguna de las preguntas del cuestionario o no se han realizado la analítica sanguínea completa, por lo que la “n” se reduce en algunos apartados del análisis estadístico.

Dado que contábamos con dos poblaciones en nuestra base de datos, diferenciadas por el hecho de haber podido ser valoradas mediante lectura informatizada de las radiografías o no, en el apartado “resultados”, las trataremos y analizaremos como dos poblaciones diferentes:

- Población del estudio: las 103 pacientes incluidas en el estudio y valoradas por radiología convencional.
- Población Quibim: 89 de las pacientes del grupo anterior, que además de haber sido valoradas por radiología convencional, han podido ser valoradas por radiología informatizada.

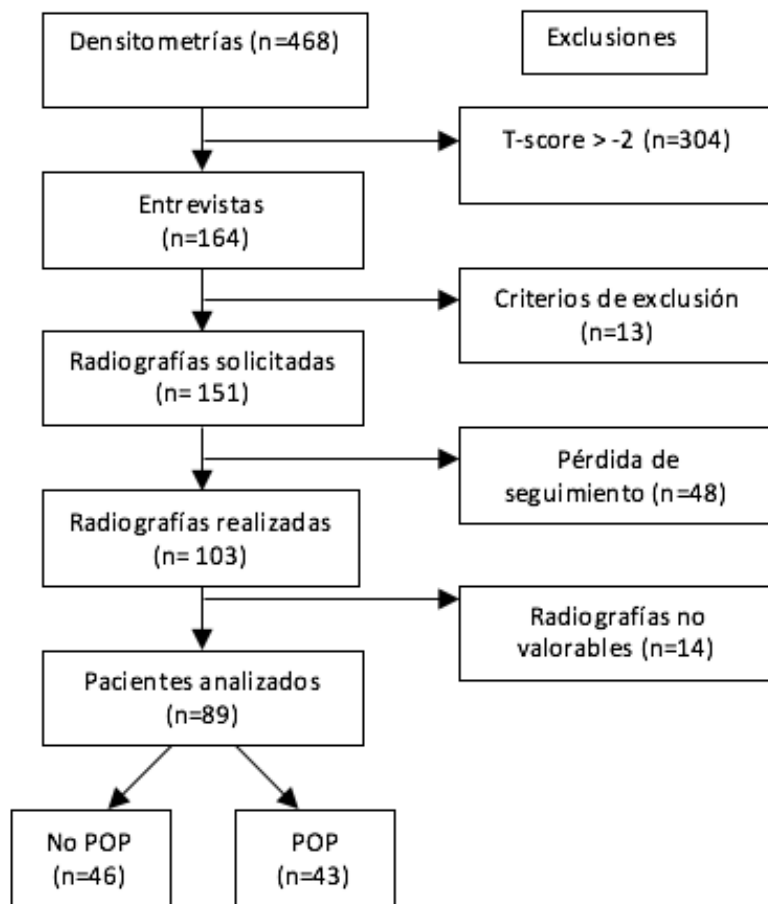


Ilustración 14. Población del estudio y población final QUIBIM@.

4

RESULTADOS

4. RESULTADOS

A continuación presentamos los resultados obtenidos tras el análisis estadístico de nuestra base de datos, tanto de las 103 pacientes que han podido ser valoradas mediante radiología convencional (“población del estudio”) como las 89 pacientes que han sido, además, valoradas mediante radiología informatizada (“población QUIBIM”).

Tanto para el análisis estadístico poblacional como para el de los resultados de la lectura informatizada de imágenes de QUIBIM® se ha utilizado el software de IBM® SPSS® Statistics V.25.

4.1 Población del estudio

Llamamos “población del estudio” a las 103 pacientes incluidas en el estudio y valoradas por radiología convencional. A continuación presentamos el análisis estadístico de la población, tanto descriptivo como los factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas.

4.1.1 Análisis descriptivo

4.1.1.1 Análisis descriptivo global

En este apartado mostraremos el análisis descriptivo de las variables clínicas recogidas para cada una de las pacientes reclutadas en el estudio y valoradas por radiología convencional.

Las variables analizadas se encuentran en las tablas expuestas a continuación (tablas 1-5). En las tablas indicamos el tipo de variable, en el caso de las cualitativas aparece el rango de valores posibles, así como las categoría dentro de la variable.

En caso de tratarse de variables numéricas mostramos la media y la desviación estándar y en el caso de variables categóricas la frecuencia de aparición de cada categoría.

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; hábitos de vida y antecedente de fractura.

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] / Frecuencia	
Edad	Numérica discreta		65.39 ± 7.43 [53 – 83]	
Nivel educativo	Categórica ordinal	Primaria (1)	38/85	(44.7%)
		Secundaria (2)	26/85	(30.6%)
		Universitario (3)	21/85	(24.7%)
Fumadora	Categórica nominal	No	87/101	(86.1%)
		Sí	14/101	(13.5%)
Consumo de calcio	Categórica nominal	No	12/83	(14.5%)
		Sí	71/83	(85.5%)
Consumo de café/té	Numérica discreta	0/semana	25/77	(32.4%)
		≤7/semana	26/77	(37.8%)
		>7/semana	26/77	(37.8%)
Ejercicio	Categórica ordinal	No (0)	2/86	(2.3%)
		Bajo (1)	36/86	(41.9%)
		Moderado (2)	19/86	(22.1%)
		Intenso (3)	29/86	(33.7%)
Antecedentes personales fractura	Categórica nominal	No	80/93	(86.0%)
		Sí	13/93	(14.0%)
Antecedentes familiares fractura	Categórica nominal	No	71/93	(76.3%)
		Sí	22/93	(23.7%)
Caídas	Numérica discreta	0	72/93	(77.4%)
		1	17/93	(18.3%)
		2	2/93	(2.2%)
		3 o mas	2/93	(2.2%)

En nuestra población encontramos una media de edad de 65.39±7.43 años (tabla 1). La mayoría de nuestras pacientes (el 44.7%) tienen un nivel educativo básico y han cursado únicamente estudios hasta primaria.

Respecto a hábitos de vida, la mayoría de pacientes son no fumadoras (86.1%), consumen calcio con regularidad (85.5%), la mayoría no consumen café o té (32.4%) o solo consumen una ración al día (37.8%) y practican ejercicio ocasional (41.9%).

En cuando a la fractura, la mayoría no tienen antecedentes personales de fractura (86.0%) ni tampoco familiares (76.3%). Además, no han sufrido caídas en el ultimo año (77.4%).

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; historia ginecológica y obstétrica.

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia
Edad de menarquia	Numérica discreta		12.32 ± 1.61 [9 – 16]
Edad menopausia	Numérica discreta		49.93 ± 3.66 [40 - 57]
Años menopausia	Numérica discreta		15.49 ± 8.53 [2 - 35]
Años menstruación	Numérica discreta		40.99 ± 6.48 [25 - 55]
Partos vaginales	Numérica discreta		2.01 ± 1.15 [0 – 5]
Macrosomas	Numérica discreta		0.25 ± 0.78 [0 – 4]
Lactancia (meses)	Numérica discreta		4.09 ± 6.22 [0 - 40]
Histerectomía	Categórica nominal	No	74/102 (72.5%)
		Sí	28/102 (27.5%)
Ooforectomía	Categórica nominal	No	91/102 (89.2%)
		Sí	11/102 (10.8%)
THS	Categórica nominal	No	97/102 (95.1%)
		Sí	5/102 (4.9%)

En cuanto a la historia ginecológica y obstétrica de nuestra población (tabla 2), la edad media de menarquia (primera regla acontecida) son los 12.32 ± 1.61 años. La edad más frecuente de aparición de la menopausia (ultima regla acontecida) han sido los 49.93 ± 3.66 años, dada la media de edad de la población, la mayoría de pacientes llevaban 15.49 ± 8.53 años en menopausia y han menstruado durante 40.99 ± 6.48 años.

Todas nuestras pacientes han tenido hijos con una media de 2.01 ± 1.15 partos vaginales y una baja tasa de macrosomas (pesos al nacimiento mayores de 4.500g) (0.25 ± 0.78). La media en meses de lactancia materna ha sido 4.09 ± 6.22 .

Respecto a los antecedentes quirúrgicos, un 27.5% de nuestras pacientes se han sometido a una histerectomía y un 10.8% de las mismas llevan asociada una ooforectomía. Queremos recalcar en este punto, que las histerectomías en el grupo POP han sido realizadas con esa indicación (prolapso de órganos pélvicos), mientras que en el grupo No POP, ninguna paciente fue intervenida por POP y la cirugía presentaba otras indicaciones (útero miomatoso, metrorragia...)

Solo un 4.9% de nuestras pacientes han presentado una menopausia precoz (ya bien sea yatrogénica por la ooforectomia o natural) y han precisado tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

Tabla 3. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; IMC y POP

Variable	Tipo variable	Categorías	Media \pm desv. [rango] / Frecuencia	
Peso	Numérica discreta		63.99 \pm 8.83 [39 - 93]	
Talla	Numérica discreta		156.60 \pm 15.52 [152 - 170]	
IMC	Numérica continua		26.16 \pm 3.80 [17.10 – 38.70]	
Prolapso	Categórica nominal	No	53/104	(51.0%)
		Sí	51/104	(49.0%)
Compartimento anterior afecto	Categórica nominal	No	3/51	(5.9%)
		Sí	48/51	(94.1%)
Severidad en compartimento anterior	Categórica ordinal	1	3/48	(6.3%)
		2	18/48	(37.5%)
		3	25/48	(52.1%)
		4	2/48	(4.2%)
Compartimento medio afecto	Categórica nominal	No	16/51	(31.4%)
		Sí	35/51	(68.6%)
Severidad en compartimento medio	Categórica ordinal	1	6/35	(17.1%)
		2	15/35	(42.9%)
		3	12/35	(34.3%)
		4	2/35	(5.3%)
Compartimento posterior afecto	Categórica nominal	No	35/51	(68.6%)
		Sí	16/51	(31.4%)
Severidad en compartimento posterior	Categórica ordinal	1	11/16	(68.8%)
		2	3/16	(18.8%)
		3	2/16	(12.5%)
		4	0/16	(0.00%)

Nuestras pacientes tienen una media de peso de 63.99 \pm 8.83 Kg y talla de 156.6 \pm 15.52 cm, ello conlleva una media de IMC de 26.16 \pm 3.80 (tabla 3).

El 49.0% de nuestra población presenta algún prolapso de órganos pélvicos, la mayoría de ellos afectan a varios compartimentos, siendo el compartimento anterior el más afecto; un 94.1% de las pacientes prolapsadas presenta un descenso a este nivel, siendo el grado II (37.5%) y III (52.1%) la severidad mas frecuente.

El compartimento medio está afecto en el 68.6% de los casos y su afectación parece mas leve, un 17.1% de las pacientes presenta grado I de severidad, un 42.9% grado II y un 34.3% grado III.

El compartimento posterior es el menos afecto en nuestra población, únicamente el 31.4% de las pacientes presentan algún descenso a este nivel y en el 68.8% de las ocasiones es muy leve (grado I).

Tabla 4. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; DMO

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] / Frecuencia
DMO en columna	Numérica continua		-2.61 ± 0.78 [-4.4 , -2.6]
DMO en columna (T-score <-2.5)	Categórica ordinal	No	46/102 (45.1%)
		Sí	56/102 (54.9%)
DMO en cadera	Numérica continua		-1.67 ± 0.73 [-3.6 , 0.8]
DMO en cadera (T-score <-2.5)	Categórica ordinal	No	91/102 (89.2%)
		Sí	11/102 (10.8%)

Respecto a la densidad mineral ósea (tabla 4), la media en nuestra población es un T-Score en columna de -2.61 ± 0.78 , encontrando al 54.9% de pacientes en rango de osteoporosis (T-Score < -2.5). Respecto a la DMO de cadera, la media en nuestra población es un T-Score de -1.67 ± 0.73 con un 10.8% de pacientes en rango de osteoporosis.

Tabla 5. Tabla 9. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; Pruebas complementarias

Variable	Tipo variable	Categorías	Media \pm desv. [rango] / Frecuencia	
PINP	Numérica continua		45.07 \pm 24.6 [8.1 – 128.1]	
CTX	Numérica continua		0.26 \pm 0.23 [0.03 – 0.90]	
Vitamina D	Numérica continua		34.05 \pm 19.06 [5.2 – 97.1]	
Fractura(s)	Categórica nominal	Ausencia	85/103	(81.6%)
		Presencia	19/103	(18.4%)
Multiplicidad de fractura(s)	Categórica nominal	Única	11/19	(57.9%)
		Múltiple	8/19	(42.1%)
Fractura(s) en región torácica	Categórica nominal	No	2/19	(10.5%)
		Sí	17/19	(89.5%)
Fractura(s) en región lumbar	Categórica nominal	No	16/19	(84.2%)
		Sí	3/19	(15.8%)

En el caso de la valoración de P1NP (propéptido amenoterminal del procolageno tipo I), los resultados han sido muy dispares, encontrando una media de 45.07 \pm 24.6. La media de CTX (telopectido carboxiterminal del colágeno I) en nuestra población es de 0.26 \pm 0.23. Respecto a la valoración de Vitamina D, encontramos una media dentro de la normalidad (34.05 \pm 19.06), aunque con unos valores muy dispersos que van desde la deficiencia (5.2 ng/mL) hasta valores deseables de 97.1 ng/mL (tabla 5).

En el caso de las fracturas, para cada paciente se ha valorado la presencia o ausencia de fracturas y, en caso de presencia, la unicidad o multiplicidad de éstas, así como la presencia de la/s fractura/s en la región torácica y/o lumbar.

Como hemos explicado con anterioridad, la presencia de una fractura, la multiplicidad de ésta, su localización en la región torácica y su localización en la región lumbar se ha establecido como positiva según el resultado mayoritario de los radiólogos, es decir, si al menos dos de los tres radiólogos así lo indicaron.

Encontramos un 18.4% de pacientes fracturadas, la mayoría presentan fracturas únicas (57.9%), localizándose la mayoría (89.5%) en la región torácica. Aunque no debemos despreciar que un 42.1% de las pacientes presentan fracturas múltiples y que un 15.8% presentan fracturas a nivel lumbar.

4.1.1.2 Análisis descriptivo de pacientes con POP y No POP

En las tablas 6-8 se muestra el análisis descriptivo de las variables clínicas recogidas en cada una de las pacientes reclutadas en el estudio, diferenciando entre aquellas con prolapso (POP) de al menos alguno de los tres compartimentos (anterior, medio, posterior) y sin prolapso (No POP).

En concreto, se indica el rango de valores posibles de cada variable, así como las categorías dentro de la variable en el caso de las cualitativas, la media y desviación estándar de la variable en el caso de las variables numéricas o la frecuencia de aparición de cada categoría en el caso de las variables categóricas para cada grupo.

En la última columna se muestra el p-valor asociado a la comparación de las medias de ambos grupos (variables numéricas) o del porcentaje de casos de cada categoría en ambos grupos (variables categóricas), así como el test estadístico realizado:

- T de Student para muestras independientes con misma varianza
- T de Student para muestras independientes con distinta varianza
- Test U de Mann-Whitney
- Prueba de independencia de chi-cuadrado
- Prueba exacta de Fisher

En el caso de las variables numéricas, en la tabla 9 mostramos los resultados obtenidos al valorar el ajuste de los datos de cada grupo a una distribución normal.

Tabla 6. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapso (No POP) y con prolapso (POP). Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.

Variable	Categorías	No POP		POP		p-valor (Test)
		media ± desv. [rango]/ frecuencia		media ± desv. [rango]/ frecuencia		
Edad		61.96 ± 4.99 [53 - 73]		68.96 ± 7.9 [53 - 83]		0.000 (2)
Nivel educativo	Primaria	12/47	(25.5%)	23/38	(68.4%)	0.000
	Secundaria	15/47	(31.9%)	11/38	(28.9%)	(4)
	Universitarios	20/44	(42.6%)	1/38	(2.6%)	
Fumadora	No	40/52	(76.9%)	47/49	(95.9%)	0.006
	Sí	12/52	(23.1%)	2/49	(4.1%)	(4)
Consumo de calcio	No	7/48	(14.6%)	5/35	(14.3%)	0.970
	Sí	41/48	(85.4%)	30/35	(85.7%)	(5)
Consumo de café/té	0/semana	9/45	(20.0%)	16/32	(50.0%)	0.018
	≤7/semana	17/45	(37.8%)	9/32	(28.1%)	(4)
	>7/semana	19/45	(42.2%)	7/32	(21.9%)	
Ejercicio	0	0/47	(0.0%)	2/39	(5.1%)	0.243
	1	18/47	(38.3%)	18/39	(46.2%)	(5)
	2	13/47	(27.7%)	6/39	(15.4%)	
	3	16/47	(34.0%)	13/39	(33.3%)	
Anteced. personales fractura	No	40/44	(90.9%)	40/49	(81.6%)	0.198
	Sí	4/44	(9.1%)	9/49	(18.4%)	(5)
Anteced. familiares fractura	No	32/44	(72.7%)	39/49	(79.6%)	0.437
	Sí	12/44	(27.3%)	10/49	(20.4%)	(4)
Caídas	0	36/44	(81.8%)	36/49	(73.5%)	0.437
	1	5/44	(11.4%)	12/49	(24.5%)	(5)
	2	1/44	(2.3%)	1/49	(2.0%)	
	3 o mas	2/44	(4.6%)	0/49	(0.0%)	

Las variables que siguen una distribución distinta entre ambos grupos (tabla 6) son:

- Edad: la edad media de las pacientes POP (68.96 ± 7.9) es superior a la de las pacientes No POP (61.96 ± 4.99).
- Nivel educativo: la mayoría de pacientes POP tienen un nivel educativo básico; solo han cursado los estudios de primaria (68.4%) y solo una ha cursado estudios universitarios. Mientras que en el grupo No POP el porcentaje de pacientes que han completado únicamente educación primaria (25.5%) es minoritario en relación con las que cursado secundaria (31.9%) y estudios universitarios (42.6%).
- Fumadora: la tasa de fumadoras es inferior en el grupo de pacientes POP (4.1%) que en el grupo de pacientes sin prolapso (23.1%).
- Consumo de café/té: el consumo de café/té es inferior en el grupo de pacientes POP, en este grupo el 50.0% de pacientes no consumen nunca, mientras que en el grupo No POP el 42.2% consume mas de 7 tazas a la semana.

Tabla 7. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Historia ginecológica y obstétrica. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Categorías	No POP media ± desv. [rango]/ frecuencia	POP media ± desv. [rango]/ frecuencia	p-valor (Test)
Edad de menarquia		12.05 ± 1.52 [9 - 16]	12.73 ± 1.44 [9 - 16]	0.065 (3)
Partos vaginales		1.67 ± 1.01 [0 - 5]	2.35 ± 1.18 [0 - 5]	0.003 (3)
Macrosomas		0.08 ± 0.34 [0 - 2]	0.43 ± 1.03 [0 - 4]	0.033 (3)
Lactancia (meses)		3.43 ± 4.28 [0 - 18]	5.10 ± 8.32 [0 - 40]	0.744 (3)
Edad menopausia		50.73 ± 3.81 [40 - 57]	49.57 ± 3.59 [40 - 56]	0.266 (3)
Años menopausia		11.41 ± 6.10 [2 - 25]	19.57 ± 8.70 [3 - 35]	0.000 (3)
Años menstruación		39.90 ± 5.71 [27 - 53]	42.08 ± 7.05 [25 - 55]	0.110 (3)
Histerectomía	No	48/51 (94.1%)	26/51 (51.0%)	0.000 (4)
	Si	3/51 (5.9%)	25/51(49.0%)	
Ooforectomía	No	45/51 (88.2%)	46/51 (90.2%)	0.750 (5)
	Sí	6/51 (11.8%)	5/51 (9.8%)	
THS	No	48/51 (94.1%)	49/51 (96.1%)	0.647 (5)
	Si	3/51 (5.9%)	2/51 (3.9%)	

Las variables que siguen una distribución distinta entre ambos grupos (tabla 7) son:

- Partos vaginales: el número de partos vaginales es superior en las pacientes con POP que en las pacientes No POP (2.35 ± 1.18 vs. 1.67 ± 1.01).
- Macrosomas: encontramos más pacientes con antecedente de macrosoma (feto con peso > 4500g al nacimiento) en el grupo de pacientes POP que en las No POP (0.43 ± 1.03 vs. 0.08 ± 0.34).

- Años de menopausia: el número de años transcurridos desde la menopausia es mayor en pacientes POP que en pacientes No POP (19.57 ± 8.70 vs. 11.41 ± 6.10).
- Histerectomía: el porcentaje de pacientes a las que se les ha realizado una histerectomía es mayor en el grupo de pacientes POP (49.00%) que No POP (5.9%).

Tabla 8. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Pruebas complementarias. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Categorías	No POP		POP		p-valor (Test)
		media \pm desv. [rango]/ frecuencia		media \pm desv. [rango]/ frecuencia		
Peso		62.39 \pm 8.04 [39 – 84]		65.66 \pm 9.39 [50 – 93]		0.069 (3)
Talla		155.37 \pm 14.87 [60 – 170]		153.81 \pm 16.30 [52 – 170]		0.164 (3)
IMC		25.19 \pm 3.53 [17.1 – 36.0]		27.15 \pm 3.84 [21.6 – 38.7]		0.009 (1)
DMO en columna		-2.53 \pm 0.91 [-4.40 , 2.6]		-2.67 \pm 0.63 [-4.20 , -1.70]		0.893 (3)
DMO en columna (T-score <-2.5)	No Sí	24/52 (46.2%) 28/52 (53.8%)		22/50 (44.0%) 28/50 (56.0%)		0.827 (4)
DMO en cadera		-1.62 \pm 0.52 [-2.70 , -0.60]		-1.72 \pm 0.90 [-3.60 , 0.8]		0.497 (2)
DMO en cadera (T-score <-2.5)	No Sí	49/52 (94.2%) 3/52 (5.8%)		42/50 (84.0%) 8/50 (16.0%)		0.096 (4)
PINP		46.60 \pm 22.66 [8.10 – 96.4]		43.28 \pm 26.84 [9.20 – 128.10]		0.561 (1)
BCTX		0.30 \pm 0.24 [0.03 – 0.90]		0.20 \pm 0.21 [0.03 – 0.73]		0.092 (3)
Vitamina D		36.33 \pm 20.36 [9.50 – 97.10]		31.44 \pm 17.34 [5.20 – 87.50]		0.357 (1)
Fractura(s)	Ausencia Presencia	45/52 (86.5%) 7/52 (13.5%)		39/51 (76.5%) 12/51 (23.5%)		0.188 (4)
Multiplicidad de fractura(s)	Única Múltiple	4/7 (57.1%) 3/7 (42.9%)		7/12 (58.3%) 5/12 (41.7%)		1.000 (5)
Fractura(s) en región torácica	No Sí	1/7 (14.3%) 6/7 (85.7%)		1/12 (8.3%) 11/12 (91.7%)		1.000 (4)
Fractura(s) en región lumbar	No Sí	7/7 (100.0%) 0/7 (0.0%)		9/12 (75.0%) 3/12 (25.0%)		0.263 (5)

Las variables que siguen una distribución distinta entre ambos grupos (tabla 8) son:

- IMC: el IMC de las pacientes con POP es superior al de las pacientes No POP (27.15 \pm 3.84 vs. 25.19 \pm 3.53)

Por otro lado, destaca el hecho de que, aunque el porcentaje de fracturas detectadas en las radiografías es mayor en el grupo con prolapsos que sin prolapsos (23.5% vs. 13.5%), esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla 9. Resultados del contraste de la hipótesis de normalidad en cada variable de la base de datos, valorada en cada grupo de estudio (No POP, Sí POP). (*): variables que siguen una distribución normal en ambos grupos

Variable	No POP p-valor	Sí POP p-valor
Edad *	0.074	0.200
Consumo de café/té	0.000	0.000
Caídas	0.000	0.000
Edad de menarquia	0.004	0.005
Partos vaginales	0.000	0.000
Macrosomas	0.000	0.000
Lactancia	0.000	0.000
Edad de menopausia	0.200	0.000
Años de menopausia	0.013	0.200
Años de menstruación	0.200	0.029
Peso*	0.074	0.137
Talla	0.000	0.000
IMC*	0.072	0.158
DMO en columna	0.000	0.003
DMO en cadera *	0.200	0.200
PINP *	0.200	0.200
BCTX	0.009	0.000
Vitamina D	0.003	0.185

4.1.2 Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas

Muchas de las variables anteriores pueden verse altamente condicionadas por otras variables como por ejemplo la variable “edad”, “nivel educativo” o “años de menopausia”. Por ello, en este apartado se ajusta un modelo de regresión logística binaria por cada una de las variables estudiadas con el fin de determinar la posible relación de asociación de cada una de ellas a un factor de riesgo o protector frente a la presencia de fracturas en la radiografía (establecida según el voto mayoritario de los tres radiólogos).

En la tabla 10 se muestra el odds ratio, así como el intervalo en el que se encuentra su valor al 95% de confianza, el p-valor asociado a la significancia de la variable en relación con la presencia de fracturas y su posible clasificación como factor de riesgo o protector.

Tabla 10. Estudio de factores de riesgo asociados con la presencia de fracturas en la radiografía de las pacientes. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Odds ratio [IC 95%]	p-valor	Relación de asociación
Edad	1.060 [0.992 – 1.133]	0.083	
Nivel educativo	0.598 [0.226 – 1.343]	0.213	
Fumadora	1.210 [0.302 – 4.845]	0.787	
Consumo de calcio	1.017 [0.197 – 5.243]	0.984	
Consumo de café/té	1.633 [0.722 – 3.696]	0.239	
Ejercicio	0.737 [0.394 – 1.380]	0.341	
Antecedentes personales fractura	2.291 [0.612 – 8.567]	0.218	
Antecedentes familiares fractura	0.373 [0.078 – 1.779]	0.216	
Caídas	1.232 [0.874 – 1.736]	0.234	
Edad de menarquia	1.325 [0.853 – 2.142]	0.119	
Partos vaginales	1.148 [0.745 – 1.768]	0.532	
Macrosomas	1.533 [0.904 – 2.599]	0.113	
Lactancia (meses)	1.042 [0.958 – 1.132]	0.337	
Edad menopausia	0.873 [0.763 – 1.000]	0.051	
Años menopausia	1.071 [1.010 – 1.135]	0.022	Factor riesgo
Años menstruación	1.019 [0.944 – 1.100]	0.631	
Histerectomía	3.032 [1.076 – 8.542]	0.036	Factor riesgo
Ooforectomía	0.967 [0.191 – 4.890]	0.968	
THS	-		
Peso	1.021 [0.964 – 1.081]	0.473	
Talla	1.056 [0.963 – 1.158]	0.247	
IMC	0.994 [0.870 – 1.135]	0.926	
Prolapso	2.022 [0.725 – 5.636]	0.178	
Prolapso (Edad < 65 años)	2.357 [0.515 – 10.781]	0.269	
Prolapso (Edad ≥ 65 años)	1.387 [0.314 – 6.132]	0.666	
Compartimento anterior afecto	1.317 [0.473 – 3.665]	0.598	
Severidad en compartimento anterior	0.973 [0.299 – 3.161]	0.963	
Compartimento medio afecto	1.500 [0.346 – 6.501]	0.588	
Severidad en compartimento medio	1.385 [0.538 – 3.566]	0.500	
Compartimento posterior afecto	1.818 [0.475 – 6.964]	0.383	
Severidad en compartimento posterior	2.775 [0.597 – 12.902]	0.193	
DMO en columna	0.573 [0.260 – 1.264]	0.168	
DMO en columna (T-score <-2.5)	2.116 [0.736 – 6.088]	0.164	
DMO en cadera	0.461 [0.214 – 0.992]	0.048	Factor protector
DMO en cadera (T-score <-2.5)	4.702 [1.261 – 17.531]	0.021	Factor riesgo
PINP	0.996 [0.972 – 1.020]	0.738	
BCTX	0.136 [0.007 – 2.522]	0.180	
Vitamina D	0.989 [0.959 – 1.021]	0.504	

Las variables con un Odds-ratio asociado significativamente inferior o superior a 1 son las siguientes:

- Años de menopausia: un mayor tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia hasta la edad actual se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas
- Histerectomía: en nuestra población, el antecedente de histerectomía se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas. Cabe señalar que la indicación de cirugía en las pacientes POP era el prolapso en si
- DMO en cadera: valores de T-Score altos se asocian con un menor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía
- DMO en cadera (T-score <-2.5): la obtención de un T-score inferior a -2.5 (rango de osteoporosis) se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía.

Por otro lado, cabe destacar que en nuestra población, la presencia de prolapso no se asocia significativamente con un mayor riesgo de fracturas.

La principal limitación de este análisis podría ser la cantidad de eventos detectados; únicamente se cuenta con 16 casos de presencia de fracturas según voto mayoritario de los radiólogos, por lo que la potencia estadística de los resultados es limitada.

Hemos planteado otro análisis para corregirlo considerado en un modelo al mismo tiempo las cuatro variables que han resultado ser significativas (método: hacia delante).

De esta manera se obtiene que las únicas variables significativa que presentan una relación de asociación significativa con la presencia de fracturas son la variable “años de menopausia” (odds-ratio: 1.071 IC 95% [1.010 – 1.135]) y la variable “DMO Cadera (T-score <-2.5)” (odds-ratio: 4.702 IC 95% [1.261 – 17.531]) como factores de riesgo.

Aunque el objetivo de este apartado únicamente es estudiar posibles asociaciones entre las variables recogidas y la presencia de fracturas, también se ha analizado si el porcentaje de pacientes que presentan fractura es independiente del porcentaje de pacientes que presentan una DMO con un T-score ≤ -2.5 (prueba exacta de Fisher).

Como se puede observar en las dos tablas siguientes (tablas 11 y 12), el porcentaje de pacientes con fracturas en la radiografía es significativamente mayor en aquellas con un T-score ≤ 2.5 en la DMO de la cadera. Aunque esto también se observa en la DMO de la columna, la diferencia en este caso no es significativa.

Tabla 11. Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de columna

Variable	Categorías	DMO en columna		DMO en columna		p-valor
		(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	
Presencia de fracturas	No	43/56	(76.79%)	40/46	(86.97%)	0.189
	Sí	13/56	(23.21%)	6/46	(13.03%)	

Tabla 12. Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de cadera. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Categorías	DMO en cadera		DMO en cadera		p-valor
		(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	
Presencia de fracturas	No	6/11	(54.55%)	79/91	(84.62%)	0.016
	Sí	5/11	(45.45%)	14/91	(15.38%)	

4.2 POBLACIÓN QUIBIM

Llamamos “población QUIBIM®” al subgrupo de 89 pacientes incluidas en el estudio que además de ser valoradas por radiología convencional, han podido ser valoradas por radiología informatizada.

A continuación presentamos el análisis estadístico de la población, tanto descriptivo como los factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas y el análisis del estudio radiológico de biomarcadores de imagen de QUIBIM®.

4.2.1 Análisis descriptivo

4.2.1.1 Análisis descriptivo global

En este apartado mostraremos el análisis descriptivo de las variables clínicas recogidas para cada una de las pacientes reclutadas en el estudio y valoradas por radiología convencional e informatizada (Población QUIBIM®).

Las variables analizadas se encuentran en las tablas expuestas a continuación (tablas 13-17). En las tablas indicamos el tipo de variable, en el caso de las cualitativas aparece el rango de valores posibles, así como las categorías dentro de la variable.

En caso de tratarse de variables numéricas mostramos la media y la desviación estándar y en el caso de variables categóricas la frecuencia de aparición de cada categoría.

Tabla 13. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; hábitos de vida y antecedente de fractura. Población QUIBIM®.

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia	
Edad	Numérica discreta		65.07 ± 7.48 [53 – 83]	
Nivel educativo	Categórica ordinal	Primaria	35/74	(47.30%)
		Secundaria	23/74	(31.08%)
		Universitario	16/74	(21.62%)
Fumadora	Categórica nominal	No	74/86	(86.05%)
		Sí	12/86	(13.95%)
Consumo de calcio	Categórica nominal	No	10/71	(14.08%)
		Sí	61/71	(85.92%)
Consumo de café/té	Numérica discreta	0/semana	23/65	(35.38%)
		≤7/semana	21/65	(32.31%)
		>7/semana	21/65	(32.31%)
Ejercicio	Categórica ordinal	No	1/74	(1.35%)
		Bajo	30/74	(40.54%)
		Moderado	16/74	(21.62%)
		Intenso	27/74	(36.49%)
Antecedentes personales fractura	Categórica nominal	No	67/77	(87.01%)
		Sí	10/77	(12.99%)
Antecedentes familiares fractura	Categórica nominal	No	63/77	(81.82%)
		Sí	14/77	(18.18%)
Caídas	Numérica discreta	0	63/77	(81.82%)
		1	11/77	(14.28%)
		2	2/77	(2.60%)
		3	1/77	(1.30%)

En nuestro subgrupo de población QUIBIM® encontramos poca diferencia respecto a la población global del estudio. Esta población presenta una media de edad de 65±7.48 años (tabla 13). La mayoría de nuestras pacientes (el 47.3%) tienen un nivel educativo básico y han cursado únicamente estudios hasta primaria.

Respecto a hábitos de vida, la mayoría de pacientes son no fumadoras (86.05%), consumen calcio con regularidad (85.92%), mas de la mitad no consumen café o té (35.38%) o solo consumen una ración al día (32.31%) y practican ejercicio ocasional (40.54%).

En cuanto a antecedentes de fractura, la mayoría no tienen antecedentes personales de fractura (87.01%) ni tampoco familiares (81.82%). Además, no han sufrido caídas en el ultimo año (81.82%).

Tabla 14. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; historia ginecológica y obstétrica. Población QUIBIM®.

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia
Edad de menarquia	Numérica discreta		12.32 ± 1.61 [9 – 16]
Edad menopausia	Numérica discreta		50.02 ± 3.83 [40 - 57]
Años menopausia	Numérica discreta		15.14 ± 8.61 [2 - 35]
Años menstruación	Numérica discreta		38.05 ± 4.32 [25 - 47]
Partos vaginales	Numérica discreta		2.05 ± 1.20 [0 – 5]
Macrosomas	Numérica discreta		0.27 ± 0.82 [0 – 4]
Lactancia (meses)	Numérica discreta		4.07 ± 6.24 [0 - 40]
Histerectomía	Categórica nominal	No	64/86 (74.42%)
		Sí	22/86 (25.58%)
Ooforectomía	Categórica nominal	No	78/86 (90.70%)
		Sí	8/86 (9.30%)
THS	Categórica nominal	No	82/86 (95.35%)
		Sí	4/86 (4.65%)

En cuando a la historia ginecológica y obstétrica de nuestra población (tabla 14), la edad media de menarquia (primera regla acontecida) son los 12.32 ± 1.61 años. La edad más frecuente de aparición de la menopausia (ultima regla acontecida) han sido los 50.02 ± 3.83 años, dada la media de edad de la población, la mayoría de pacientes llevaban 15.14 ± 8.61 años en menopausia y han menstruado durante 38.05 ± 4.32 años.

Todas nuestras pacientes han tenido hijos con una media de 2.05 ± 1.20 partos vaginales y una baja tasa de macrosomas (pesos al nacimiento mayores de 4.500g) (0.27 ± 0.82). La media en meses de lactancia materna ha sido 4.07 ± 6.24 .

Respecto a los antecedentes quirúrgicos, un 25.58% de nuestras pacientes se han sometido a una histerectomía y un 9.30% de las mismas llevan asociada una ooforectomía. Queremos recordar en este punto, que al igual que en la población global del estudio, las histerectomías en el grupo POP han sido realizadas con esa indicación, mientras que en el grupo No POP la cirugía presentaba otras indicaciones.

Solo un 4.65% de nuestras pacientes han presentado una menopausia precoz (ya bien sea yatrogénica por la ooforectomía o natural) y han precisado tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

Tabla 15. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; IMC y POP. Población QUIBIM®

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia	
Peso	Numérica discreta		63.77 ± 9.34 [39 - 93]	
Talla	Numérica discreta		156.61 ± 5.60 [140 - 170]	
IMC	Numérica continua		26.11 ± 3.93 [17.10 – 38.70]	
Prolapso	Categórica nominal	No	47/89	(52.80%)
		Sí	42/89	(47.19%)
Compartimento anterior afecto	Categórica nominal	No	3/42	(7.14%)
		Sí	39/42	(92.86%)
Severidad en compartimento anterior	Categórica ordinal	1	1/39	(2.56%)
		2	17/39	(43.59%)
		3	19/39	(48.72%)
		4	2/39	(5.13%)
Compartimento medio afecto	Categórica nominal	No	15/42	(34.15%)
		Sí	27/42	(65.85%)
Severidad en compartimento medio	Categórica ordinal	1	6/27	(22.22%)
		2	9/27	(33.33%)
		3	10/27	(37.04%)
		4	2/27	(7.41%)
Compartimento posterior afecto	Categórica nominal	No	29/42	(69.05%)
		Sí	13/42	(30.95%)
Severidad en compartimento posterior	Categórica ordinal	1	10/13	(76.92%)
		2	2/13	(15.38%)
		3	1/13	(7.69%)
		4	0/13	(0.00%)

Nuestras pacientes tienen una media de peso de 63.77±9.34 Kg y talla de 156.61±5.6 cm, ello conlleva una media de IMC de 26.11±3.93 (tabla 15).

El 47.19% de nuestra población presenta algún prolapso de órganos pélvicos, la mayoría de ellos afectan a varios compartimentos, siendo el compartimento anterior el más afecto; un 92.86% de las pacientes prolapsadas presenta un descenso a este nivel, siendo el grado II (43.59%) y III (48.72%) la severidad mas frecuente.

El compartimento medio está afecto en el 65.85% de los casos y su afectación parece más leve, un 22.22% de las pacientes presenta grado I de severidad, un 33.33% grado II y un 37.04% grado III.

El compartimento posterior es el menos afecto en nuestra población, únicamente el 30.95% de las pacientes presentan algún descenso a este nivel y en el 76.92% de las ocasiones es muy leve (grado I).

Tabla 16. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; DMO. Población QUIBIM®

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia	
DMO en columna	Numérica continua		-2.66 ± 0.58 [-4.10 , -1.70]	
DMO en columna (T-score <-2.5)	Categórica ordinal	No	37/87	(42.50%)
		Sí	50/87	(57.50%)
DMO en cadera	Numérica continua		-1.69 ± 0.73 [-3.60 , 0.00]	
DMO en cadera (T-score <-2.5)	Categórica ordinal	No	75/86	(87.20%)
		Sí	11/86	(12.80%)

Respecto a la densidad mineral ósea (tabla 16), la media en nuestra población es un T-Score en columna de -2.66 ± 0.50 , encontrando al 57.5% de pacientes en rango de osteoporosis (T-Score < -2.5). Respecto a la DMO de cadera, la media en nuestra población es un T-Score de -1.69 ± 0.73 con un 12.8% de pacientes en rango de osteoporosis (T-Score < -2.5).

Tabla 17. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio; Pruebas complementarias. Población QUIBIM®

Variable	Tipo variable	Categorías	Media ± desv. [rango] /Frecuencia	
PINP	Numérica continua		46.14 ± 23.92 [8.10 – 128.10]	
CTX	Numérica continua		0.26 ± 0.24 [0.03 – 0.90]	
Vitamina D	Numérica continua		35.21 ± 19.96 [5.20 – 97.10]	
Fractura(s)	Categórica nominal	Ausencia	74/89	(83.14%)
		Presencia	15/89	(16.86%)
Multiplicidad de fractura(s)	Categórica nominal	Única	11/15	(73.30%)
		Múltiple	4/15	(26.70%)
Fractura(s) en región torácica	Categórica nominal	No	1/15	(6.70%)
		Sí	14/15	(93.30%)
Fractura(s) en región lumbar	Categórica nominal	No	12/15	(80.00%)
		Sí	3/15	(20.00%)

En el caso de la valoración de P1NP (propéptido amenoterminal del procolageno tipo I), los resultados han sido muy dispares, encontrando una media de 46.14±23.92. La media de CTX (telopectido carboxiterminal del colágeno I) en nuestra población es de 0.26±0.24. Respecto a la valoración de Vitamina D, encontramos una media dentro de la normalidad (35.21±19.96), aunque con unos valores muy dispersos que van desde la deficiencia (5.2) hasta valores deseables de 97.1 ng/mL (tabla 17).

En el caso de las fracturas, para cada paciente se ha valorado la presencia o ausencia de fracturas y, en caso de presencia, la unicidad o multiplicidad de éstas, así como la presencia de la/s fractura/s en la región torácica y/o lumbar.

La presencia de una fractura, la multiplicidad de ésta, su localización en la región torácica y su localización en la región lumbar se ha establecido como positiva según el resultado mayoritario de los radiólogos, es decir, si al menos dos de los tres radiólogos así lo indicaron.

Encontramos un 16.86% de pacientes fracturadas, la mayoría presentan fracturas únicas (73.30%), localizándose la mayoría (93.30%) en la región torácica. Aunque no debemos despreciar que un 26.70% de las pacientes presentan fracturas múltiples y que un 20.00% presentan fracturas a nivel lumbar.

4.2.1.2 Análisis descriptivo de pacientes con POP y No POP

En las tablas 18-20 se muestra el análisis descriptivo de las variables clínicas recogidas en cada una de las pacientes reclutadas en el estudio, diferenciando entre aquellas con prolapso (POP) y sin prolapso (No POP) de al menos alguno de los tres compartimentos (anterior, medio, posterior).

En concreto, se indica el rango de valores posibles de cada variable, así como las categorías dentro de la variable en el caso de las cualitativas, la media y desviación estándar de la variable en el caso de las variables numéricas o la frecuencia de aparición de cada categoría en el caso de las variables categóricas para cada grupo.

En la última columna se muestra el p-valor asociado a la comparación de las medias de ambos grupos (variables numéricas) o del porcentaje de casos de cada categoría en ambos grupos (variables categóricas), así como el test estadístico realizado:

- T de Student para muestras independientes con misma varianza.
- T de Student para muestras independientes con distinta varianza.
- Test U de Mann-Whitney.
- Prueba de independencia de Chi-cuadrado .
- Prueba exacta de Fisher.

En el caso de las variables numéricas, en la tabla 21 mostramos los resultados obtenidos al valorar el ajuste de los datos de cada grupo a una distribución normal.

Tabla 18. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo.

Variable	Categorías	No POP		POP		p-valor (Test)
		media ± desv. [rango]/ frecuencia		media ± desv. [rango]/ frecuencia		
Edad		61.84 ± 4.88 [53 - 73]		68.67 ± 8.31 [53 - 83]		0.000 (2)
Nivel educativo	Primaria	11/41 (26.80%)		24/33 (72.73%)		0.000
	Secundaria	14/41 (34.10%)		9/33 (27.27%)		(4)
	Universitarios	15/41 (39.00%)		0/33 (0.00%)		
Fumadora	No	36/46 (78.30%)		38/40 (95.00%)		0.025
	Sí	10/46 (21.70%)		2/40 (5.00%)		(4)
Consumo de calcio	No	6/41 (14.63%)		4/30 (13.33%)		1.000
	Sí	35/41 (85.37%)		26/30 (86.67%)		(5)
Consumo de café/té	0/semana	8/38 (21.06%)		15/27 (55.56%)		0.016
	≤7/semana	15/38 (39.47%)		6/27 (22.22%)		(4)
	>7/semana	15/38 (39.47%)		6/27 (22.22%)		
Ejercicio	0	0/40 (0.00%)		1/34 (2.94%)		0.330
	1	14/40 (35.00%)		16/34 (47.06%)		(5)
	2	11/40 (27.50%)		5/34 (14.71%)		
	3	15/40 (37.50%)		12/34 (35.29%)		
Anteced. personales fractura	No	34/37 (91.89%)		33/40 (82.5%)		0.314
	Sí	3/37 (8.11%)		7/40 (17.5%)		(5)
Anteced. familiares fractura	No	28/37 (75.68%)		35/40 (87.5%)		0.179
	Sí	9/37 (24.32%)		5/40 (12.5%)		(4)
Caídas	0	32/37 (86.49%)		31/40 (77.50%)		0.379
	1	3/37 (8.11%)		8/40 (20.00%)		(5)
	2	1/37 (2.70%)		1/40 (2.50%)		
	6	1/37 (2.70%)		0/40 (0.00%)		

Las variables que siguen una distribución distinta estadísticamente significativa entre ambos grupos (tabla 18) son:

- Edad: la edad media de las pacientes POP (68.67 ± 8.31) es superior a la de las pacientes No POP (61.84 ± 4.88).
- Nivel educativo: la mayoría de pacientes POP tienen un nivel educativo básico; solo han cursado los estudios de primaria (72.73%) y ninguna ha cursado estudios universitarios. Mientras que en el grupo No POP el porcentaje de pacientes que han completado únicamente educación primaria (27.50%) es minoritario en relación con las que cursado secundaria (35.00%) y estudios universitarios (37.50%).
- Fumadora: la tasa de fumadoras es inferior en el grupo de pacientes POP (5.00%) que sin ellos (21.70%).
- Consumo de café/té: el consumo de café/té es inferior en el grupo de pacientes POP, el 55.56% de pacientes no consumen nunca respecto al 21.06% de pacientes que no consumen nunca en el grupo No POP.

Tabla 19. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Historia ginecológica y obstétrica. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Categorías	No POP media ± desv. [rango]/ frecuencia	POP media ± desv. [rango]/ frecuencia	p-valor (Test)
Edad de menarquia		11.92 ± 1.59 [9 - 16]	12.88 ± 1.48 [9 - 16]	0.017 (1)
Partos vaginales		1.68 ± 1.05 [0 - 5]	2.43 ± 1.23 [0 - 5]	0.003 (3)
Macrosomas		0.09 ± 0.36 [0 - 2]	0.45 ± 1.09 [0 - 4]	0.078 (3)
Lactancia (meses)		3.10 ± 3.43 [0 - 15]	5.52 ± 8.80 [0 - 40]	0.597 (3)
Edad menopausia		50.45 ± 3.81 [40 - 57]	49.57 ± 3.85 [40 - 56]	0.233 (3)
Años menopausia		11.16 ± 5.82 [2 - 25]	19.31 ± 9.13 [3 - 35]	0.000 (3)
Años menstruación		38.76 ± 4.28 [29 - 47]	37.04 ± 4.25 [25 - 44]	0.121 (1)
Histerectomía	No	41/44 (93.18%)	23/42 (54.76%)	0.000 (4)
	Si	3/44 (6.82%)	19/42(45.24%)	
Ooforectomía	No	40/44 (90.91%)	38/42 (90.48%)	1.000 (5)
	Sí	4/44 (9.09%)	4/42 (9.52%)	
THS	No	41/44 (93.18%)	41/42 (97.62%)	0.616 (5)
	Si	3/44 (6.82%)	1/42 (2.38%)	

Las variables que siguen una distribución distinta estadísticamente significativa entre ambos grupos (tabla 19) son:

- Edad de menarquia: la edad de menarquia es superior en el grupo de pacientes POP que No POP (12.88 ± 1.48 vs. 11.92 ± 1.59).
- Partos vaginales: el número de partos vaginales es superior en las pacientes con POP que No POP (2.43 ± 1.23 vs. 1.68 ± 1.05).

- Años de menopausia: el número de años transcurridos desde la menopausia es mayor en pacientes POP que No POP (19.31 ± 9.13 vs. 11.16 ± 5.82).
- Histerectomía: el porcentaje de pacientes a las que se les ha realizado una histerectomía es mayor en el grupo de pacientes POP (45.24%) que No POP (6.52%)

Tabla 20. Análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio en las pacientes sin prolapsos (No POP) y con prolapsos (POP). Pruebas complementarias. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Categorías	No POP media \pm desv. [rango]/ frecuencia	POP media \pm desv. [rango]/ frecuencia	p-valor (Test)
Peso		62.05 \pm 8.38 [39 – 84]	65.68 \pm 10.08 [50 – 93]	0.271 (3)
Talla		157.26 \pm 5.23 [140 – 170]	155.89 \pm 5.96 [145 – 170]	0.172 (3)
IMC		25.09 \pm 3.51 [17.10 – 36.00]	27.21 \pm 4.11 [21.60 – 38.70]	0.012 (1)
DMO en columna		-2.68 \pm 0.55 [-4.40 , -2.00]	-2.63 \pm 0.62 [-4.20 , -1.70]	0.520 (3)
DMO en columna (T-score <-2.5)	No Sí	18/46 (41.30%) 27/46 (58.70%)	18/41 (43.90%) 23/41 (56.10%)	0.807 (4)
DMO en cadera		-1.61 \pm 0.54 [-2.70 , -0.60]	-1.78 \pm 0.90 [-3.60 , 0.00]	0.298 (2)
DMO en cadera (T-score <-2.5)	No Sí	43/46 (93.50%) 3/46 (6.50%)	32/40 (80.00%) 8/40 (20.00%)	0.062 (4)
PINP		46.07 \pm 21.66 [8.10 – 92.10]	46.23 \pm 27.04 [9.20 – 128.10]	0.980 (1)
BCTX		0.30 \pm 0.25 [0.03 – 0.90]	0.21 \pm 0.21 [0.03 – 0.73]	0.177 (3)
Vitamina D		37.28 \pm 21.41 [9.50 – 97.10]	32.56 \pm 17.92 [5.20 – 87.50]	0.501 (1)
Fractura(s)	Ausencia Presencia	41/46 (93.20%) 5/46 (6.80%)	32/43 (76.75%) 10/43 (23.25%)	0.117 (4)
Multiplicidad de fractura(s)	Única Múltiple	3/5 (60.00%) 2/5 (40.00%)	8/10 (80.00%) 2/10 (20.00%)	0.560 (5)
Fractura(s) en región torácica	No Sí	0/5 (00.00%) 5/5 (100.00%)	1/10 (10.00%) 9/10 (90.00%)	1.000 (4)
Fractura(s) en región lumbar	No Sí	5/5 (100.00%) 0/0 (0.00%)	7/10 (70.00%) 3/10 (30.00%)	0.171 (5)

Las variables que siguen una distribución distinta entre ambos grupos (tabla 20) son:

- IMC: el IMC de las pacientes con POP es superior al de las pacientes No POP (27.21 ± 4.11 vs. 25.09 ± 3.51).

Por otro lado, destaca el hecho de que, aunque el porcentaje de fracturas detectadas en las radiografías es mayor en el grupo con prolapsos que sin prolapsos (23.25% vs. 6.8%), esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla 21. Resultados del contraste de la hipótesis de normalidad en cada variable de la base de datos, valorada en cada grupo de estudio (No POP, Sí POP). Población QUIBIM®. (*): variables que siguen una distribución normal en ambos grupos

Variable	No POP p-valor	Sí POP p-valor
Edad *	0.105	0.200
Consumo de café/té	0.065	0.000
Caídas	0.000	0.000
Edad de menarquia *	0.065	0.088
Partos vaginales	0.000	0.001
Macrosomas	0.000	0.000
Lactancia	0.001	0.000
Edad de menopausia	0.184	0.004
Años de menopausia	0.003	0.200
Años de menstruación *	0.549	0.920
Peso	0.141	0.026
Talla	0.000	0.200
IMC	0.200	0.156
DMO en columna	0.011	0.009
DMO en cadera *	0.200	0.200
PINP *	0.200	0.200
BCTX	0.240	0.002
Vitamina D *	0.190	0.104

En la tabla 21 se analiza si los valores de cada variable en cada grupo (POP y No POP) presentan una distribución normal. Puesto que ambos grupos se componen de más de 30 pacientes, el contraste de la hipótesis de normalidad se realiza en base al test de Kolmogorov-Smirnov (nivel de confianza: 5%).

Se puede observar que los únicos casos en los que la variable presenta una distribución normal en ambos grupos son:

- Edad.
- Edad de menarquia.
- Años de menstruación.
- IMC.
- DMO en cadera.
- PINP.
- Vitamina D.

4.2.2 Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas

Muchas de las variables anteriores pueden verse altamente condicionadas por la variable “edad”, como por ejemplo la variable “nivel educativo” o “años de menopausia”. Por ello, en este apartado se ajusta un modelo de regresión logística binaria por cada una de las variables estudiadas con el fin de determinar la posible relación de asociación de cada una de ellas a un factor de riesgo o protector frente a la presencia de fracturas en la radiografía (establecida según el voto mayoritario de los tres radiólogos).

En la tabla 22 se muestra el Odds ratio, así como el intervalo en el que se encuentra su valor al 95% de confianza, el p-valor asociado a la significancia de la variable en relación con la presencia de fracturas y su posible clasificación como factor de riesgo o protector.

Tabla 22. Estudio de factores de riesgo asociados con la presencia de fracturas en la radiografía de las pacientes. Población QUIBIM®. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo

Variable	Odds ratio [IC 95%]	p-valor	Relación de asociación
Edad	1.060 [0.987 – 1.140]	0.110	
Nivel educativo	0.308 [0.096 – 0.991]	0.048	Factor protector
Fumadora	1.722 [0.406 – 7.309]	0.461	
Consumo de calcio	0.784 [0.145 – 4.256]	0.778	
Consumo de café/té	1.277 [0.539 – 3.025]	0.578	
Ejercicio	0.695 [0.351 – 1.376]	0.297	
Antecedentes personales fractura	1.273 [0.237 – 6.821]	0.778	
Antecedentes familiares fractura	0.327 [0.039 – 2.748]	0.303	
Caídas	0.700 [0.206 – 2.383]	0.568	
Edad de menarquia	1.376 [0.844 – 2.245]	0.201	
Partos vaginales	1.274 [0.800 – 2.028]	0.308	
Macrosomas	1.704 [0.980 – 2.963]	0.059	
Lactancia (meses)	1.059 [0.970 – 1.156]	0.201	
Edad menopausia	0.855 [0.740 – 0.989]	0.035	Factor protector
Años menopausia	1.077 [1.010 – 1.149]	0.024	Factor riesgo
Años menstruación	0.809 [0.667 - 0.982]	0.032	Factor protector
Histerectomía	3.267 [1.021 – 10.457]	0.046	Factor riesgo
Ooforectomía	0.653 [0.074 – 5.740]	0.701	
THS	-		
Peso	1.022 [0.962 – 1.086]	0.484	
Talla	1.068 [0.957 – 1.191]	0.239	
IMC	0.993 [0.860 – 1.146]	0.924	
Prolapso	2.562 [0.796 – 8.47]	0.115	
Prolapso (Edad < 65 años)	3.222 [0.647 – 17.181]	0.150	
Prolapso (Edad ≥ 65 años)	1.650 [0.283 – 9.603]	0.577	
Compartimento anterior afecto	0.600 [0.049 – 7.408]	0.690	
Severidad en compartimento anterior	0.973 [0.299 – 3.161]	0.963	
Compartimento medio afecto	2.100 [0.374 – 11.807]	0.400	
Severidad en compartimento medio	1.252 [0.474 – 3.307]	0.651	
Compartimento posterior afecto	1.704 [0.387 – 7.495]	0.481	
Severidad en compartimento posterior	2.018 [0.311 – 13.084]	0.462	
DMO en columna	0.542 [0.219 – 1.340]	0.185	
DMO en columna (T-score <-2.5)	2.327 [0.677 – 7.998]	0.180	
DMO en cadera	0.344 [0.144 – 0.821]	0.016	Factor protector
DMO en cadera (T-score <-2.5)	6.111 [1.543 – 24.196]	0.010	Factor riesgo
PINP	1.009 [0.982 – 1.037]	0.531	
BCTX	0.216 [0.010 – 4.877]	0.336	
Vitamina D	0.995 [0.963 – 1.028]	0.774	

Las variables con un Odds-ratio asociado significativamente inferior o superior a 1 son las siguientes:

- Nivel educativo: niveles educativos altos (universitarios) se asocian con una menor presencia de fracturas en la radiografía. Este resultado hay que interpretarlo con cautela, ya que la variable se ha analizado como una numérica discreta. Si se analiza como una variable categórica ordinal, no existe una asociación significativa entre el nivel educativo y la presencia de fracturas.
- Edad de menopausia: la aparición de menopausia a una mayor edad se asocia con un menor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía.
- Años de menopausia: un mayor tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia hasta la edad actual se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas.
- Años de menstruación: un mayor número de años de menstruación se asocia con un menor riesgo de fracturas.
- Histerectomía: en nuestra población, el antecedente de histerectomía se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas. Cabe señalar que la indicación de cirugía en las 19 pacientes POP era el prolapso en si.
- DMO en cadera: valores de T-Score altos se asocian con un menor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía.
- DMO en cadera (T-score <-2.5): la obtención de un T-score inferior a -2.5 (rango de osteoporosis) se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía.

Por otro lado, cabe destacar que en nuestra población, la presencia de prolapso no se asocia significativamente con un mayor riesgo de fracturas.

La principal limitación de este análisis podría ser la cantidad de eventos detectados; únicamente se cuenta con 15 casos de presencia de fracturas según voto mayoritario de los radiólogos, por lo que la potencia estadística de los resultados es limitada.

Hemos planteado otro análisis para corregirlo considerado en un mismo modelo al mismo tiempo las seis variables que han resultado ser significativas (método: hacia delante).

De esta manera se obtiene que la única significativa que presenta una relación de asociación significativa con la presencia de fracturas es la variable “años de menstruación” (odds-ratio: 0.762; IC95%: [0.608, 0.955]), aunque el modelo que incluye la variable “DMO Cadera” (odds-ratio: 0.313; IC95%: [0.94, 1.047]) presenta un cambio significativo con respecto al modelo que solo incluye a “años de menopausia”.

Aunque el objetivo de este apartado únicamente es estudiar posibles asociaciones entre las variables recogidas y la presencia de fracturas, también se ha analizado si el porcentaje de pacientes que presentan fractura es independiente del porcentaje de pacientes que presentan una DMO con un T-score ≤ -2.5 (prueba exacta de Fisher).

Como se puede observar en las dos tablas siguientes (tablas 23 y 24), el porcentaje de pacientes con fracturas en la radiografía es significativamente mayor en aquellas con un T-score ≤ -2.5 en la DMO de la cadera. Aunque esto también se observa en la DMO de la columna, la diferencia en este caso no es significativa.

Tabla 23. Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de columna. Población QUIBIM®

Variable	Categorías	DMO en columna		p-valor
		(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	
Presencia de fracturas	No	39/50	(78.00%)	0.252
	Sí	11/50	(22.00%)	

Tabla 24. Diferencias entre el porcentaje de pacientes con ausencia y presencia de fracturas según el T-score de la DMO de cadera. Los p-valores inferiores a 0.05 aparecen en rojo. Población QUIBIM®

Variable	Categorías	DMO en cadera		p-valor
		(T-score ≤ -2.5)	(T-score > -2.5)	
Presencia de fracturas	No	6/11	(54.55%)	0.015
	Sí	5/11	(45.45%)	

4.2.3 Análisis del estudio radiológico de biomarcadores de imagen de QUIBIM®

El primer paso para poder llevar a cabo el estudio estadístico fue establecer que pacientes podían ser incluidas en el análisis. Se eliminaron de la base de datos todas aquellas pacientes de las que no se disponía de cobertura completa (L1-L5 y D4-D12) y aquellas en las que la calidad de la radiografía impedía su lectura informatizada.

Esto redujo la base de datos a 89 pacientes viables para el análisis estadístico: 46 en el grupo no prolapso (No POP) y 43 en el grupo prolapso (POP).

Para realizar el análisis se reestructuró la base de datos de manera que, para cada paciente se consideraron todas las variables de cada una de las vértebras, en vez de considerar las vértebras como entes separados. Por tanto, finalmente se obtuvieron 392 variables por cada paciente (14 vértebras por 28 variables).

Los nombres de vértebra se han codificado con los números de 1 al 14 de la siguiente manera:

- | | |
|---------------|---------------|
| 1. Lumbar 5. | 8. Dorsal 10. |
| 2. Lumbar 4. | 9. Dorsal 9. |
| 3. Lumbar 3. | 10. Dorsal 8. |
| 4. Lumbar 2. | 11. Dorsal 7. |
| 5. Lumbar 1. | 12. Dorsal 6. |
| 6. Dorsal 12. | 13. Dorsal 5. |
| 7. Dorsal 11. | 14. Dorsal 4. |

inicialmente se plantearon 3 aproximaciones para establecer si existían diferencias significativas entre grupos:

1. Prueba t de Student.
2. Análisis discriminante.
3. Regresión logística.

Debido a que, en líneas generales, las diferencias en variables de textura no proporcionan una idea intuitiva del estado de la paciente, inicialmente se aplicó la prueba de t-Student a la base de datos para establecer si alguna de las 392 variables presentaba diferencias significativas entre grupos.

Posteriormente, se utilizaron el análisis discriminante y la regresión logística para hallar un modelo de clasificación que pudiera diferenciar entre ambos grupos con éxito, en base a una serie de variables de textura y morfológicas.

Tras las pruebas iniciales se obtuvieron mejores resultados con la regresión logística por lo que se descartó el análisis discriminante.

Debido al alto número de variables y a que no se disponía de una base teórica e intuitiva para escoger que variables era óptimas para introducir en el modelo (ya que las variables de texturas proporcionan información secundaria de la imagen, no directamente interpretable) se optó por una metodología de regresión logística “stepwise” (paso a paso hacia delante condicional), de manera que el sistema elige automáticamente cuales son las variables más significativas que maximizan el éxito de clasificación del modelo.

4.2.3.1 Resultados T de Student

Se realizó la prueba t-Student sobre la base de datos de las pacientes, obteniendo 41 variables significativas de las 392 ($p < 0.05$). Además, el 0 se encuentra fuera del intervalo de confianza escogido (95%), lo que confirma la diferencia en las medias de estas variables entre ambos grupos.

En la tabla 25, muestro un resumen con las variables significativas obtenidas y su significación.

Tabla 25. Variables significativas obtenidas con t-Student y su significación

Variable	p-valor
Autocorrelation.14	0.020
ClusterProminence. 10	0.028
Contrast. 9	0.007
Contrast. 10	0.030
Contrast. 12	0.044
Correlation. 9	0.031
Correlation. 10	0.022
Difference Entropy. 9	0.008
Difference Entropy. 10	0.012
Difference Entropy. 11	0.044
Difference Entropy. 12	0.044
Difference Variance. 9	0.006
Difference Variance. 10	0.034
Difference Variance. 12	0.046
Dissimilarity. 9	0.007
Dissimilarity. 10	0.017
Dissimilarity. 12	0.040
Energy. 13	0.030
Entropy. 13	0.028
Homogeneity. 9	0.009
Homogeneity. 10	0.010
Homogeneity. 11	0.043
Homogeneity. 12	0.046
InformationMeasureOfCorrelation1. 9	0.011
InformationMeasureOfCorrelation1. 10	0.007
InformationMeasureOfCorrelation1. 11	0.044
InformationMeasureOfCorrelation2. 9	0.024
InformationMeasureOfCorrelation2. 10	0.021
InverseDifference. 9	0.009
InverseDifference. 10	0.010
InverseDifference. 11	0.044
InverseDifference. 12	0.044
MaximunPobability. 10	0.034
SumOfSquaresVariance. 10	0.037
SumVariance. 10	0.035
Kurtosis. 13	0.014
RatioAM_Norm. 2	0.048
RatioAM_Norm. 6	0.045
RatioAM_Norm. 9	0.050
RatioAM_Norm. 11	0.023
RatioAP_Norm. 3	0.023

Las vertebras con características que aportan diferencias significativas entre grupos están reflejadas en la tabla 26, así como el número de variables significativas que aportan.

Tabla 26. Vertebras con características que aportan diferencias significativas entre pacientes POP y No POP.

Nombre de vértebra.	Número de variables significativas
Lumbar 4	1
Lumbar 3	1
Dorsal 12	1
Dorsal 9	10
Dorsal 8	13
Dorsal 7	5
Dorsal 6	6
Dorsal 5	3
Dorsal 4	1

Se observa que 39 de las 41 variables significativas (95.1%) han sido extraídas de las vertebras dorsales y 37 de 41 (90.2%) están relacionadas con un grupo vertebral específico: D5 a D9. Destacan las vertebras dorsales D9 y D8 que agrupan la mayoría de variables significativas (10 y 13 respectivamente).

Es decir, la prueba t-student nos indica que existen diferencias significativas entre los grupos de pacientes con prolapso (POP) y sin prolapso (No POP) en estas variables de textura del grupo de vertebras D5 a D9 principalmente.

Sin embargo, muchas características de textura pueden presentar una alta correlación entre sí al obtenerse con formulas similares en algunos casos, perdiendo potencia estadística. La matriz de correlación entre las variables obtenidas se incluye en la ilustración 15.

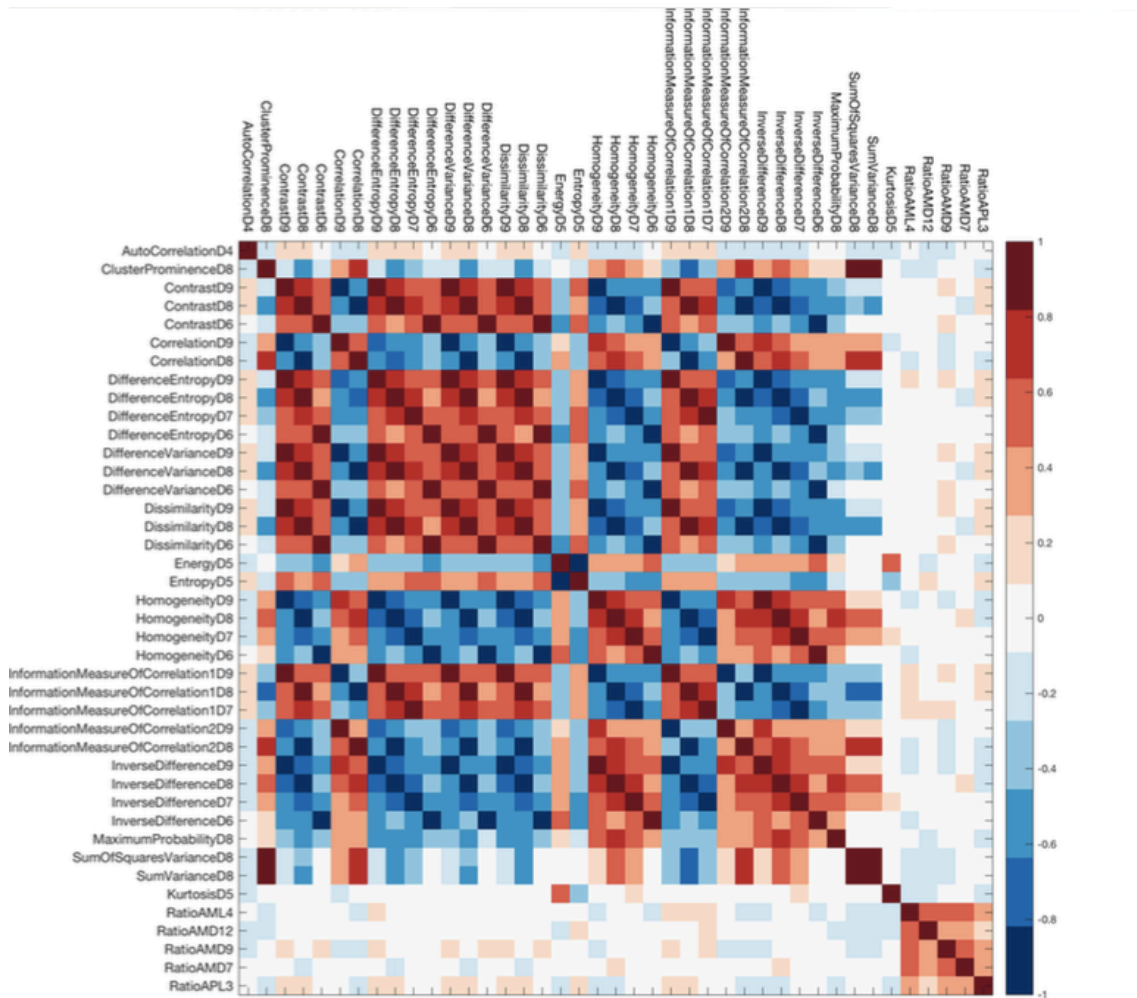


Ilustración 15. Matriz de correlaciones de las variables significativas obtenidas con la prueba t de Student.

Se observan altas correlaciones, ya sean positivas o negativas, entre diversas variables. Por ejemplo, para la vertebra Dorsal 9 (D9), se observan correlaciones mayores a 0.8 o menores a -0.8 entre las variables Contrast, Correlation, Difference Entropy, Difference Variance, Dissimilarity, Homogeneity, Information Measure of Correlation 1 e Inverse difference. Esto permite inferir que están proporcionando información muy similar entre ellas.

Por tanto, y aunque esta prueba permite establecer que existe variables de textura en determinadas vértebras que son útiles para discriminar entre los dos grupos (POP y No POP), es necesario realizar una reducción de datos o utilizar otro método que ayude a controlar la colinealidad entre variables.

4.2.3.2 Resultados de regresión logística

Debido a que en este caso la variable dependiente es dicotómica (POP/No POP) para el cálculo, se ha utilizado un método de regresión logística binaria “stepwise” hacia delante.

Tras diez pasos de “stepwise”, obtenemos un modelo final que pasamos a describir con sus métricas:

El modelo final muestra una significación $p < 0.05$ en las pruebas Ómnibus de coeficientes, lo que indica una buena capacidad predictiva del modelo (tabla 27).

Las pseudo R^2 de Cox y Snell y de Nagelkerke ofrecen valores inusualmente elevados lo que indica un ajuste excelente del modelo.

La prueba de Hosmer y Lemeshow es otro indicador de la bondad del ajuste, debiendo ser no significativo ($p > 0.05$) para asegurar un comportamiento correcto.

Tabla 27. Pruebas matemáticas que aseguran capacidad predictiva, ajuste y bondad del modelo.

Pruebas de Ómnibus	R ² de Cox y Snell	R ² de Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
0.000	0.496	0.661	0.137

Los resultados de clasificación del modelo son elevados, con porcentajes de éxito superiores al 80% para ambos grupos (POP y No POP) (tabla 28)

Tabla 28. Resultados de clasificación del modelo.

		Pronosticado		Porcentaje correcto
		No POP	POP	
Observado	No POP	39	7	84.8%
	POP	8	35	81.4%
	Porcentaje global			83.1%

De los 46 casos de pacientes no prolapsadas, 39 han sido clasificadas como No POP y 7 como POP. Para los 43 casos de pacientes prolapsadas, se ha realizado una clasificación correcta en 35 de los casos, clasificando 8 como No POP.

Tras finalizar el análisis, se han incluido 10 variables en el modelo en el último paso, todas ellas con un estadístico de Wald significativo ($p < 0.05$) (Tabla 29)

Tabla 29. Variables incluidas en el modelo y su significación.

Variable	Significación
Auto Correlation D6	0.000
Auto Correlation D4	0.000
Cluster Prominence D9	0.005
Difference Variance D9	0.001
Sum Entropy D5	0.013
Kurtosis D10	0.021
Kurtosis D5	0.006
Ratio AM_Norm D7	0.004
Ratio AP_Norm L3	0.030
Ratio AP_Norm D6	0.009

La regresión logística confirma el hecho sugerido por la t-student, de que la mayor parte de las variables que permiten discriminar entre grupos están centradas en las vertebrales dorsales. En este caso, de las 10 variables introducidas en el modelo, 9 de ellas están relacionadas con las vertebrales dorsales (90%).

También se realizaron medidas de la FIV (factor de inflación de la varianza), para confirmar que las variables elegidas no sufrían efectos elevados de colinealidad (tabla 30).

Tabla 30. Variables incluidas en el modelo y su FIV.

Variable	FIV
Auto Correlation D6	1.293
Auto Correlation D4	1.329
Cluster Prominence D9	1.450
Difference Variance D9	1.443
Sum Entropy D5	2.852
Kurtosis D10	1.445
Kurtosis D5	2.651
Ratio AM_Norm D7	1.274
Ratio AP_Norm L3	1.414
Ratio AP_Norm D6	1.608

Las FIV de todas las variables del modelo son menores de 10, con lo que se pueden descartar efectos graves de colinealidad entre ellas (116).

5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 Nuestros resultados

En los análisis descriptivos de nuestra población general (sin considerar POP o No POP), encontramos una prevalencia de osteoporosis densitométrica en del 54.9% en columna y del 10.8% en cadera, a pesar de ello solo hemos detectado un 18.4% de pacientes que presenten una fractura dorsal. Ello discrepa muy levemente de los resultados del estudio FRAVO (8) que se llevo a cabo en la Comunidad Valenciana, en el que la prevalencia de todas las fracturas vertebrales fue del 21.4%, a pesar de que la media de edad es muy similar en ambos estudios; 65.39 (rango 53-83) en nuestro caso y 64 (rango de 50-87) en el FRAVO.

También encontramos diferencias respecto a la prevalencia de osteoporosis que en el estudio FRAVO se estimó en 27.0% para columna y 15.1% para cadera.

Esto podría estar justificado porque en el estudio FRAVO no se seleccionaron pacientes según los resultados de DMO previa (como en nuestro caso), si no que realizaron la densitometría y la radiografía al mismo tiempo, por lo que incluyen en el estudio a pacientes con DMO normal. En nuestro estudio, hemos reclutado sólo a pacientes con DMO de columna en rango de osteopenia severa u osteoporosis.

La diferencia de prevalencia de fractura y DMO apoya lo observado en el estudio OFELY (20); la mayoría de fracturas por fragilidad tienen lugar en pacientes con DMO en rango de osteopenia o normal.

Respecto al conocimiento de las pacientes de la presencia de fractura, en el estudio FRAVO solo el 1.5% de las fracturas eran conocidas, en nuestro caso, ninguna paciente sabía que presentaba una fractura, lo cual es especialmente llamativo teniendo en cuenta que un 42.1% de las fracturas eran múltiples en el momento del diagnóstico.

Además, nuestros resultados demuestran que las fracturas de columna son asintomáticas en un porcentaje mucho mayor a estimado por el FRAVO, que calculaba que alrededor de un 30% de las fracturas en esta localización son sintomáticas.

Ello pone de manifiesto lo descrito previamente en la literatura; las fracturas vertebrales apenas requieren atención médica, por lo que las bases de datos actuales sobre prevalencia de osteoporosis (12), probablemente infraestimen la enfermedad.

Sabemos que las fracturas de columna tienen una incidencia 4 veces mayor a la de cadera (14), y además existen revisiones en las que se posicionan como el mayor factor de riesgo para sufrir una nueva fractura (9), por lo que el hecho de que la mayoría de las fracturas vertebrales no se detecten es especialmente importante y desalentador, ya que estamos perdiendo la posibilidad de tratar y prevenir nuevas fracturas.

Aun así, las últimas guías de consenso españolas sobre Osteoporosis, (MenoGuía AEEM), sólo sugieren descartar fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis densitométrica o sospecha clínica de fractura (1):

- Pérdidas de estatura (>4cm histórica; >2cm en seguimiento).
- Cifosis.
- Tratamientos recientes o a largo plazo con glucocorticoides sistémicos.
- Antecedente de fractura no vertebral después de los 50 años.
- Dorsalgia y/o lumbalgia.

Respecto a la localización de las fracturas, en nuestro estudio, el 89.5% se localizan en la región torácica, que es la que señala la bibliografía como más sugestiva de presentar lesión.

Sobre el resto de variables en la población general, sólo podemos determinar que nuestra población se ajusta a lo esperado y encontrado en otros estudios poblacionales respecto a edad de menarquia y menopausia.

Respecto al POP, encontramos una prevalencia del 49.0%, cifra muy similar a la contemplada por estudios previos, que objetivan prevalencias de hasta el 50% tras un examen vaginal (59). Además, nuestros datos también se ajustan a lo descrito en la bibliografía respecto a la presentación más frecuente en la pared vaginal anterior (61), encontrando en nuestro caso un 94.1% de prevalencia en esa región, y respecto a la presentación en múltiples segmentos.

Encontramos un número mayor de lo esperado de histerectomías un 27.5% en nuestra población, cuando sabemos por la literatura que el riesgo estimado de intervención quirúrgica indicada por POP es del 12,6% (63). Probablemente, ello se debe a que hemos reclutado a las pacientes en el Área de Salud de la Mujer, procedentes de las consultas de ginecología general y suelo pélvico, donde seguimos principalmente a mujeres con antecedentes quirúrgicos o prolapsos sintomáticos, de ahí la diferencia respecto a los estudios mostrados en la bibliografía, donde se analiza a población general que no ha consultado previamente.

De todas las histerectomías realizadas, solo un 10.8% de las mismas llevaba asociada una ooforectomía.

Solo un 4.9% de nuestras pacientes han presentado una menopausia precoz (ya bien sea iatrogénica por la ooforectomía o natural) y han precisado tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Recordamos en este punto, que uno de nuestros criterios de exclusión es la menopausia precoz no tratada, por lo que no contamos con pacientes no tratadas en nuestra población.

Respecto a los valores de marcadores de resorción ósea, encontramos valores muy dispares. En el caso de la valoración de PINP, encontramos una media de 45.07 ± 24.6 . Independientemente de las diferencias entre pacientes, los valores encontrados se ajustan a los valores fisiológicos de este marcador, que en el caso de nuestro laboratorio van de 27 a 127.6 ng/mL, es decir, no se objetiva un aumento ni descenso significativo.

La media de CTX en nuestra población es de 0.26 ± 0.23 , al igual que con el marcador anterior, los valores se encuentran dentro del rango fisiológico esperado, que en el caso de nuestro laboratorio debe ser <0.7 ng/mL.

Por tanto, encontramos valores similares a los descritos en estudios previos para población española de postmenopáusicas (117).

Concluimos que en nuestra población, a pesar estar constituida por una alta tasa de pacientes osteoporóticas y fracturadas, esos marcadores no aparecen alterados.

Lo mismo sucede con la vitamina D (118), que presenta una media dentro de la suficiencia 34.05 ± 19.06 a pesar de presentar valores que van desde de la deficiencia (5.2ng/mL) hasta la suficiencia o normalidad (97.1ng/mL).

Respecto al análisis por poblaciones diferenciadas, POP y No POP, encontramos dos poblaciones bastante similares con algunas variables que siguen una distribución distinta y estadísticamente significativa que vamos a comentar detalladamente.

- **Edad:** Presenta una distribución distinta tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes QUIBIM®. En ambos grupos la edad media de las pacientes POP es superior a la de las pacientes No POP; 68.96 ± 7.9 vs. 61.96 ± 4.99 en el caso de la población general y 68.67 ± 8.31 vs. 61.84 ± 4.88 en el caso de la población QUIBIM®.

Esto se debe principalmente al reclutamiento, que se ha llevado a cabo en el Área de Salud de la Mujer, concretamente en las consultas de ginecología y suelo pélvico. Muchos de los motivos de seguimiento en el caso de las pacientes no POP son problemas con su menopausia (más reciente) o problemas vulvares, suelen ser por tanto, pacientes más jóvenes ya que la mayoría de pacientes mayores consulta únicamente por prolapsos muy sintomáticos.

Además, se sabe que la edad está asociada con la prevalencia y la gravedad de todas las disfunciones de suelo pélvico, por lo es esperable encontrar a las pacientes prolapsadas entre la población más envejecida (77).

Una vez concluido el estudio, creemos que un reclutamiento extrahospitalario o externo al servicio de Ginecología en sí, podría haber corregido esta diferencia.

A pesar de que no lo consideramos invalidante para el estudio, ya que como comentaremos posteriormente, en nuestra población la edad no es un factor de riesgo para la fractura ni tampoco cursa con mayor porcentaje de pacientes en rango densitométrico de osteoporosis, si que debemos tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados ya que la edad puede influir en la presencia de fracturas. Sabemos por la literatura existente, que es un factor de riesgo independiente tanto para la osteoporosis como para la fractura por fragilidad (25).

- **Nivel educativo:** En las dos poblaciones analizadas la mayoría de pacientes POP tienen un nivel educativo básico; solo han cursado los estudios de primaria un 68.4% en el caso de la población general y 72.73% en el caso de la población QUIBIM®. Mientras que en el grupo No POP el porcentaje de pacientes que han completado únicamente educación primaria (25.5% en la población general y 27.50% en el caso de la población QUIBIM®) es minoritario en relación con las que cursado secundaria (31.9% en la población general y 35.0% en el caso de la población QUIBIM®) y estudios universitarios (42.6% en la población general y 37.5% en el caso de la población QUIBIM®).

Esta diferencia podría atribuirse, en parte, a la diferencia de edad de las poblaciones y a los cambios sociales vividos en las generaciones incluidas en el estudio.

Hasta el momento, no hemos encontrado en la bibliografía relación entre el nivel educativo y el riesgo de fractura.

- **Fumadora (tabaquismo):** la tasa de fumadoras es inferior en el grupo de pacientes POP, tanto en la población general como en el subgrupo QUIBIM® (4.1% y 5.00% respectivamente), que en el grupo de pacientes sin prolapso (23.1% en la población general y 21.70% en el subgrupo QUIBIM®).

Este hecho es significativo, ya que sabemos que el tabaquismo e ingesta excesiva de alcohol presentan una relación dosis-dependiente con la fractura (24), por lo que cabría esperar un porcentaje mayor de fracturas en la población No POP.

- **Consumo de café/té:** el consumo de café o té es inferior en el grupo de pacientes POP en ambas poblaciones, respecto a la población general, en el grupo POP el 50.0% de pacientes no consumen nunca (55.56% en el caso del grupo QUIBIM®), mientras que en el grupo No POP el 42.2% consume más de 7 tazas a la semana (22.22% en el caso del grupo QUIBIM®).

Los estudios que relacionan el consumo de café o té con el riesgo aumentado de fractura osteoporótica o con la disminución en la DMO, encuentran relación cuando el consumo es mayor de 3 tazas al día (119,120).

Al discriminar las pacientes con consumo tan alto, en nuestra población sólo se encontramos un porcentaje pequeño, aunque es estadísticamente superior en las pacientes POP (12.5% de la población general y 11.11% de la población QUIBIM®) respecto a No POP (4.4% de la población general y 4.4% de la población QUIBIM®), por lo que, dados los hallazgos respecto a consumo de cafeína, cabría esperar un porcentaje mayor de fracturas en la población No POP.

- **Partos vaginales:** el número de partos vaginales es superior en las pacientes con POP que en las pacientes No POP en ambas poblaciones; en el caso de la población general 2.35 ± 1.18 vs. 1.67 ± 1.01 y 2.43 ± 1.23 vs. 1.68 ± 1.05 en el caso del subgrupo QUIBIM®.

Este dato es esperable dado que sabemos que los antecedentes obstétricos están relacionados con la aparición de POP (67). Mientras que la paridad no influye en el riesgo de fractura.

- **Macrosomas:** encontramos más pacientes con antecedente de macrosoma (feto con peso > 4500g al nacimiento) en el grupo de pacientes POP que en las No POP (0.43 ± 1.03 vs. 0.08 ± 0.34). Aunque este dato solo es estadísticamente significativo en la población general y no se cumple en el subgrupo QUIBIM®, es también esperable. Como hemos comentado en el punto anterior, los antecedentes obstétricos están relacionados con la aparición de POP pero no influyen en el riesgo de fractura.

- **Edad de menarquia:** la edad de menarquia es superior en el grupo de pacientes POP que No POP (12.88 ± 1.48 vs. 11.92 ± 1.59). Este dato solo se cumple en el subgrupo QUIBIM®. Dado que el hipoestronismo está relacionado con ambas patologías (prolapso y osteoporosis) tendría sentido encontrar pacientes con antecedente de menos años expuestas a estrógenos en el grupo POP (28, 102). Para ello debemos evaluar los años totales de menstruación y no solo la edad de aparición de la misma. Cuando evaluamos los años de menstruación, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (POP y No POP) en ninguna de las poblaciones.

- **Años de menopausia:** el número de años transcurridos desde la menopausia es mayor en pacientes POP que en pacientes No POP en ambas poblaciones; general (19.57 ± 8.70 vs. 11.41 ± 6.10) y subgrupo QUIBIM® (19.31 ± 9.13 vs. 11.16 ± 5.82).

Este dato es esperable dado que la media de aparición de la menopausia es similar tanto en pacientes No POP como POP (50.29 ± 3.73 vs 49.57 ± 3.59 en la población general), pero las pacientes POP son de media 7 años mayores. Por tanto, este resultado está influido por la diferencia de edad entre las poblaciones.

- **Histerectomía:** el porcentaje de pacientes a las que se les ha realizado una histerectomía es mayor en el grupo de pacientes POP (49.00%) que No POP (5.9%) en la población general, y también en el subgrupo QUIBIM® (45.24% vs 6.52%).

Debemos recordar que todas las cirugías en el grupo POP habían sido indicadas por prolapso de órganos pélvicos, mientras que en el grupo No POP presentaban varias indicaciones; útero miomatoso, metropático...

Este dato confirma que las pacientes con POP tienen un alto riesgo de intervención quirúrgica a lo largo de su vida (63).

- **Índice de masa corporal:** el IMC de las pacientes con POP es superior al de las pacientes No POP tanto en la población general (27.15 ± 3.84 vs. 25.19 ± 3.53) como en el subgrupo QUIBIM® (27.21 ± 4.11 vs. 25.09 ± 3.51).

Respecto a la existencia de Prolapso de órganos pélvicos, este dato es esperable porque sabemos que la obesidad contribuye a la aparición del mismo aumentando la presión abdominal y afectando a la mecánica de las estructuras pélvicas.

En cuanto a la fractura, hay estudios que relacionan el IMC con la aparición de la misma, pero siempre y cuando sea menor de $< 20 \text{ kg/m}^2$. Además el bajo peso suele cursar con valores bajos de masa ósea (28).

Dado que nuestras pacientes tienen un IMC en rango de preobesidad, pensamos que este factor no debería influir en la presencia de fractura en nuestra población.

Para finalizar este apartado, nos gustaría destacar el hecho de que, aunque el porcentaje de fracturas detectadas en las radiografías es llamativamente mayor en el grupo POP que No POP tanto en la población general (23.50% vs. 13.50%) como en el subgrupo QUIBIM® (23.25% vs. 6.80%), esta diferencia no es estadísticamente significativa en nuestro estudio.

Llama la atención esta tendencia a la fractura en las pacientes POP porque nuestra población de mujeres prolapsadas, presenta pocas diferencias que puedan influir en la aparición de fractura respecto a las pacientes no prolapsadas. Salvo la edad aumentada (que se relaciona con la aparición de fractura) y los años de menopausia (que están relacionados con la diferencia de edad encontrada), el resto de variables que aumentan el riesgo de padecer una fractura, como el consumo de café y té y el tabaquismo, están aumentados en el grupo de pacientes no prolapsadas. Por lo que cabría esperar que encontrásemos mayor porcentaje de fracturas, o al menos similar, en las pacientes no POP.

Tampoco hemos encontrado diferencias respecto a la DMO en ambas poblaciones, por lo que no hemos podido demostrar la asociación entre POP y baja DMO objetivada en otros estudios (18). Debemos tener en cuenta que en nuestro caso partimos de una base de datos en la que contábamos con pacientes con una densitometría con T-Score < -2 y quizá ello ha repercutido en los hallazgos.

Pensamos que el hecho de que seamos capaces de objetivar una tendencia a la fractura en pacientes POP pero no demostrarla está condicionado por el tamaño muestral que hemos sido capaces de reclutar con un estudio prospectivo, ya que los estudios previos encontrados en la bibliografía que relacionan el POP con la fractura osteoporótica extraían sus pacientes de bases de datos poblacionales o sanitarias de miles de mujeres (101,102).

Aún así, ponemos en valor que el reclutamiento ha sido estricto y útil, ya que, salvo la edad, hemos sido capaces de eliminar la mayoría de factores de confusión para la fractura osteoporótica.

5.2 Factores de riesgo para fractura

En cuanto al análisis de factores de riesgo para la fractura, no hemos podido demostrar la hipótesis principal de nuestro estudio; que el prolapso de órganos pélvicos es un factor de riesgo independiente para la fractura osteoporótica.

A pesar de que existe una clara tendencia a la fractura en las pacientes POP frente a las No POP en las dos poblaciones analizadas (población general 23.50% vs. 13.50% y 23.25% vs. 6.80% en el subgrupo QUIBIM®), esta no ha resultado ser estadísticamente significativa.

Esto tampoco se cumple si analizamos por separado a las pacientes más jóvenes (< 65 años) y la población envejecida (> 65 años).

Como hemos explicado en el apartado anterior, pensamos que ello se debe al tamaño muestral, pero además debemos tener en cuenta que en los estudios previos la relación entre POP y fractura osteoporótica se objetiva en pacientes con prolapsos severos (103-105), que han requerido histerectomía (101) y principalmente si el compartimiento prolapsado es el posterior (102).

Ello podría estar relacionado con una menor calidad del colágeno, que da lugar a casos más severos de prolapso y por tanto, a menor calidad ósea.

En nuestra población, la mayoría de pacientes presentan prolapso del compartimiento anterior (población general 94.10% y 92.86% en el subgrupo QUIBIM®) o medio (población general 68.60% y 65.85% en el subgrupo QUIBIM®) y en grados medios de severidad, por ejemplo en la población QUIBIM el 92.31% de los prolapsos anteriores se encuentra entre el grado 2 o 3 de la escala POP-Q, en el caso de los prolapsos de compartimiento medio, el 70.37% son del grado 2 o 3 de la escala POP-Q.

En nuestra base de datos solo el 30.95% de las pacientes QUIBIM y el 31.40% de las pacientes totales presentan afecto el compartimiento posterior, y mayoritariamente lo presentan de forma muy leve ;76.92% de pacientes QUIBIM (68.80% en el caso de la población total) presenta un grado 1 en la escala POP-Q, solo encontramos una paciente con grado 3 de la escala y ninguna con una afectación superior al grado 3.

Pensamos que este hecho afecta de forma negativa a nuestros hallazgos, y junto con el tamaño muestral, podría ser una de las causas que ha impedido que en nuestro estudio el POP no se manifieste como factor de riesgo para la osteoporosis.

En cuanto al resto de factores que influyen en la presencia de fracturas, en nuestro estudio hemos podido objetivar algunos datos interesantes que reafirman lo objetivado previamente en la literatura.

En nuestro estudio, el nivel educativo alto (estudios universitarios) resulta ser un factor protector para la fractura osteoporótica en el subgrupo de población QUIBIM® (Odds Ratio 0.308, 95% IC, 0.096-0.991, p= 0.048). Aventurado una explicación, ello podría

estar relacionado con un nivel socio-económico mayor y mayor concienciación sobre estilos de vida saludables que se traduzcan en mayor consumo de calcio y realización de ejercicio, aunque a priori no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos POP y No POP en este sentido.

Así mismo, podría estar relacionado con la edad, ya que hemos objetivado que las pacientes POP, más mayores, tenían un porcentaje significativamente menor de estudios universitarios.

También ha resultado ser un factor protector para la fractura en el subgrupo de población QUIBIM® la edad a la que se presente la menopausia, de forma que una mayor edad de presentación se traduce en menor riesgo de presentar fracturas (Odds Ratio 0.855, 95% IC, 0.740-0.989, $p= 0.035$). Este dato refuerza lo que ya conocemos sobre la asociación entre menopausia y osteoporosis; existen múltiples estudios que determinan que el riesgo de fractura es mayor cuanto más precoz y brusca es la privación hormonal (1,2), ello hace que podamos definir la osteoporosis postmenopáusica como una entidad clínica.

Además, los años de menstruación (años de exposición a estrógenos) han resultado ser en el subgrupo de población QUIBIM® un factor protector para la fractura. De forma que, a más años de menstruación, existe menor riesgo de presentar fracturas (Odds Ratio 0.809, 95% IC, 0.667-0.982, $p= 0.032$). Esto apoya la bibliografía existente sobre la acción de los estrógenos sobre el metabolismo óseo, su control sobre los osteoclastos y su influencia sobre el recambio óseo.

Queda demostrado que el déficit estrogénico produce un aumento de la resorción y un déficit adicional en la formación ósea que se traducen en un hueso de peor calidad, más susceptible de padecer fracturas (1, 117).

Reafirmando aun más este concepto, en nuestro estudio los años de menopausia son un factor de riesgo para la fractura osteoporótica tanto en la población general como en el subgrupo de población QUIBIM®. Un tiempo mayor transcurrido desde el inicio de la menopausia hasta la edad actual se asocia con mayor riesgo de presencia de

fracturas: Odds Ratio 1.071, 95% IC, 1.010-1.135, $p= 0.022$ en la población general y Odds Ratio 1.077, 95% IC, 1.010-1.149, $p= 0.024$ en la población QUIBIM®.

Al igual que sucedía en el estudio de la clínica Mayo (101) que hemos presentado en los antecedentes de la literatura, el antecedente de histerectomía en nuestra población, se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas en ambas poblaciones: población general (Odds Ratio 3.032, 95% IC, 1.071-8.542, $p= 0.036$) y población QUIBIM® (Odds Ratio 3.267, 95% IC, 1.021-10.457, $p= 0.046$). Debemos señalar de nuevo en este punto, que en la totalidad de histerectomías que se había llevado a cabo en la población de pacientes con POP, la indicación de la misma había sido el propio prolapso de órganos pélvicos, por lo que con nuestros resultados confirmamos lo objetivado en el anterior estudio, afirmando que la histerectomía indicada por prolapso de órganos pélvicos es un factor de riesgo para la fractura osteoporótica localizada a nivel dorsal.

Respecto a la DMO como factor asociado a la presencia de fracturas, en nuestra población la DMO en cadera es un factor protector para la fractura osteoporótica de forma que T-scores altos se asocian con un menor riesgo de fractura en ambas poblaciones: población general (Odds Ratio 0.461, 95% IC, 0.214-0.992, $p= 0.048$) (Odds Ratio 0.344, 95% IC, 0.144-0.821, $p= 0.016$).

De la misma manera, la obtención de un T-score <-2.5 (en rango de osteoporosis densitométrica) se asocia con un mayor riesgo de presencia de fracturas en la radiografía en ambas poblaciones: población general (Odds Ratio 4.702, 95% IC, 1.261-17.531, $p= 0.021$) y subgrupo de población QUIBIM® (Odds Ratio 6.111, 95% IC, 1.543-24.196, $p= 0.010$), y resulta ser el factor con mayor significación estadística.

Esto reafirma lo encontrado en la literatura sobre la densidad mineral ósea, donde la DMO baja se posiciona como principal factor de riesgo y mejor predictor de fractura mayor (1,2).

En nuestro estudio, no hemos podido determinar que actúen como factores de riesgo otras variables que si han sido demostradas en la literatura (23-28), probablemente por la baja prevalencia de fracturas (18.40% en la población general y 17.05% en subgrupo de población QUIBIM®) asociada a la baja incidencia de esas características en nuestra muestra:

- **Edad:** A pesar de que se trata del segundo factor de riesgo mas importante para fracturas por detrás de la baja DMO, y de las diferencias al respecto encontradas en nuestra población, en nuestro estudio no hemos encontrado asociación como factor de riesgo para fractura.
- **Tabaquismo:** solo un 13.95% de nuestras pacientes (población general) eran fumadoras, por lo que no hemos encontrado asociación como factor de riesgo en nuestro estudio.
- **Índice de masa corporal.** Prácticamente no encontramos pacientes con IMC < 20 kg/m² en nuestra población, por lo que no hemos encontrado asociación como factor de riesgo en nuestro estudio.
- **Caídas:** En nuestra muestra, solo un 22.60% de pacientes (población general) había presentado una caída o más el ultimo año, por lo que no hemos encontrado asociación como factor de riesgo en nuestro estudio.
- **El déficit de calcio y el déficit de vitamina D:** tampoco ha resultado un factor de riesgo para la fractura en nuestro estudio. Probablemente por que nuestras pacientes no presentan déficit, ya que en nuestra muestra el 85.50% de las pacientes (población general) consume calcio y el valor medio de Vitamina D en sangre no es insuficiente (34.05±19.06).
- **Antecedentes personales y familiares de fractura:** en nuestro estudio, no hemos encontrado asociación de ninguna de estas variables como factor de riesgo para fractura, probablemente por la baja prevalencia en la población de fracturas previas y antecedentes familiares de las mismas (en la población general solo un 14.00% y un 23.7% respectivamente).

5.3 A cerca del diagnóstico radiológico

Hasta la fecha, el “gold standard” para el diagnóstico de osteoporosis se basa en la medición de la densidad mineral ósea mediante DEXA (1-3). Como hemos explicado con anterioridad, esta medición evalúa el componente mineral del hueso, expresando los resultados en gramos de mineral por m² y comparando los mismos con la DMO esperada de un adulto joven del mismo sexo (T-Score).

Se trata de una medida “cuantitativa” del hueso que, a pesar de ser útil como marcador de riesgo, ha demostrado no ser suficiente para una correcta evaluación su estructura trabecular, ya que la mayoría de fracturas por fragilidad se dan en pacientes con densitometrías en rango de osteopenia o incluso normales (23). Por lo que a día de hoy, podemos afirmar que con los medios actuales no somos capaces de discriminar con exactitud las pacientes que van a sufrir una fractura.

Dada la demostrada influencia de la alteración del colágeno sobre el metabolismo óseo y su relación con la osteoporosis (101-103,106), y dados los resultados obtenidos en nuestro estudio de biomarcadores de imagen, donde hemos podido objetivar diferencias en el hueso de pacientes prolapsadas, nos preguntamos hasta que punto es suficientemente fiable como diagnóstico evaluar sólo el componente mineral del hueso, y si sería posible desarrollar otras técnicas de imagen poco invasivas que pudiesen evaluar la calidad del hueso de manera global.

Queda claro que necesitamos indicadores “cualitativos” que nos permitan predecir la estabilidad arquitectural del hueso, mas allá de su composición mineral o “cantidad”.

En este sentido, las nuevas técnicas de imagen aplicadas por QUIBIM® nos proporcionan una lectura amplia, que ha sido capaz de objetivar diferencias de imagen en pacientes con misma DMO y con el prolapso como diferencia.

El proceso para implantar un biomarcador de imagen es costoso y requiere una serie de pasos destinados a validar su relación con la realidad estudiada y controlar su validez. En nuestro caso, hemos iniciado el proceso llevando a cabo una adquisición

estandarizada y optimizada de las imágenes anatómicas y un análisis de los datos mediante el uso de modelos computacionales (121), aunque aún estamos lejos de poder establecer la lectura informatizada de radiografías como medio de diagnóstico de fracturas u osteoporosis, ya que harían falta estudios mucho más amplios para poder establecer que cambios objetivados se traducen en fracturas y si estos biomarcadores son eficaces y efectivos.

Los resultados obtenidos en nuestro tamaño muestral, con un modelo que presenta porcentajes de éxito de calificación elevados, superiores al 80% para ambos grupos (POP y No POP), así como la localización del 90% de las variables incluidas en el mismo en la región dorsal (la más afecta por las fracturas por fragilidad), la permiten aventurar que podría tratarse de una alternativa clara al diagnóstico radiológico actual.

5.4 A cerca del los estudios previos

Con el afán de demostrar que el POP es un factor de riesgo independiente para la fractura por fragilidad hemos diseñado un estudio partiendo de pacientes con DMO en rango de osteopenia u osteoporosis.

En este sentido, a pesar de que no hemos podido demostrar que el POP sea un factor de riesgo para fractura, si hemos demostrado que existe una relación entre ambas patologías (POP y osteoporosis) cuando buscamos biomarcadores de imagen capaces de evaluar cualitativamente el hueso.

Los estudios previos como el de MacLennan et al (100) relacionaban problemas del suelo pélvico y osteoporosis (Odds Ratio 1.8, 95% IC, 1.0-3.2, $p=0.049$), pero no tenían en cuenta ni evaluaban de ningún modo la aparición de fracturas, sólo que las pacientes refiriesen la osteoporosis como comorbilidad.

Lo mismo ocurre con estudios más recientes y bases de datos mayores (hasta 842,228 pacientes coreanas). El POP avanzado se correlacionó con osteoporosis en mujeres de 50 años o más entre 2015 y 2017 ($p < 0.0001$). Después de ajustar por edad, el POP avanzado se correlacionó con osteoporosis en el conjunto de datos de todos los años analizados (104).

En cuando al estudio llevado a cabo en la clínica Mayo (101), se encontró asociación estadísticamente significativa entre histerectomía (siempre y cuando se hubiese indicado por prolapso uterino o vaginal) y fractura (Odds Ratio 1.33; 95% CI, 1.01-1.74).

A pesar de que este estudio contaba con una base de datos de 9893 pacientes y nuestro estudio solo con 103, en nuestra muestra también se cumple esta asociación y también es independiente de hipoestronismo, ya que encontramos un porcentaje similar de pacientes ooforectomizadas entre las pacientes POP y No POP (9.8% vs 11.8% respectivamente).

Respecto a los estudios como el de Pal (102), que confirma la existencia de una asociación independiente (Odds ratio: 1.45, 95% CI, 1.08-1.95, $P=0.01$) entre el rectocele severo y fragilidad ósea (fractura osteoporótica y disminución de la DMO), sugiriendo que el estado del colágeno “subóptimo” objetivado en pacientes con POP también puede involucrar al colágeno óseo y, por lo tanto, traducirse en compromiso esquelético, su base de datos contaba con 11,086 participantes, por lo que a pesar de que el prolapso del compartimento posterior es el menos frecuente (el 20% de las 6,835 lo presentaban, aunque solo un 9% de las pacientes tenían un POP-Q ≥ 3), encuentran dicha asociación.

Lo mismo ocurre con el estudio de la cohorte WHI-EP (103), en el que el rectocele moderado-severo conlleva un riesgo adicional de fracturas vertebrales (Odds Ratio 2.61, 95% CI, 1.04-6.56, $p=0.042$) en mujeres no tratadas con terapia hormonal.

En nuestra población, se cumple la afectación del compartimento posterior en el 31,4% de las prolapsadas, pero solo encontramos 2 pacientes con un grado de severidad ≥ 3 en la escala POP-Q, por lo que dado nuestro tamaño muestral y nuestro número de fracturas (solo 16 casos), es imposible objetivar esta asociación en nuestra población.

Pobablemente pueda objetivarse si se lleva a cabo un estudio con una base de datos mayor.

También existen revisiones que relacionan la disminución de la DMO con la severidad del prolapso (18), en nuestro caso, el diseño prospectivo de nuestro estudio ha permitido la selección de pacientes con DMO en rango osteopenia y osteoporosis, por lo que no hemos podido objetivar la relación entre DMO y POP

Con ello, buscábamos comparar ambas poblaciones (POP y No POP) independientemente de la mineralización ósea para aumentar la fiabilidad de los resultados.

5.5 A cerca de la plausibilidad biológica

La plausibilidad biológica de la asociación entre POP y osteoporosis estaría basada en parte en la edad y el déficit estrogénico. Sabemos que ambos son factores de riesgo tanto para la fractura osteoporótica (25, 28) como para la aparición de POP (78-79, 92).

Pero estos factores, como hemos explicado con anterioridad, no pueden explicar todos los hallazgos encontrados en la clínica.

Una posible explicación es la alteración de colágeno como y origen de ambas patologías; alterando la matriz del hueso y también de los tejidos que componen la vagina y la fascia endopelvica.

En el caso del hueso, sabemos que contenido mineral óseo mantiene la rigidez y la fuerza. La cuantificación de mineralización ósea mediante DEXA continua siendo la piedra angular del diagnóstico de la osteoporosis. Pero tal y como se ha demostrado en

estudios poblacionales (23), muchas de las fracturas aparecen en pacientes con un correcto estado de mineralización, por lo que hay cambios en la estructura ósea que no se cuantifican en la práctica clínica habitual y que afectan a la probabilidad de presentar una fractura.

En nuestra población, no hemos objetivado que el POP sea un factor independiente para la fractura osteoporótica, pero si hemos sido capaces de objetivar estos cambios estructurales del hueso mediante biomarcadores de imagen óseos, que han sido capaces de encontrar diferencias en la estructura del hueso de las pacientes con POP y No POP.

Poder cuantificar los cambios en el colágeno de la matriz ósea objetivados previamente (106) y demostrar su asociación con cambios en el colágeno de pacientes prolapsadas (109-112) requeriría de estudios tisulares y moleculares, y por tanto de biopsias en ambos tejidos que son costosas y molestas para los pacientes.

La plausibilidad biológica y la consistencia de nuestras observaciones de las relaciones prolapsos de órganos pélvicos y la integridad esquelética añaden credibilidad a la hipótesis de que el POP puede ayudar a identificar a mujeres menopáusicas con mayor riesgo de fractura.

5.6 A cerca de las repercusiones de nuestro estudio

Este estudio contribuye a mejorar la identificación de pacientes en riesgo de fractura osteoporótica de dos maneras; fomenta la identificación de nuevos factores de riesgo clínicos para fractura osteoporótica intentando mejorar las herramientas existentes para identificar a pacientes en riesgo y, además, las nuevas técnicas de imagen desarrolladas permiten hacer una lectura ósea más completa que la “cuantitativa” que utilizamos como Gold standard hasta la fecha.

Desde nuestro punto de vista, la posibilidad de demostrar que el POP es un factor de riesgo para la fractura osteoporótica abriría un nuevo enfoque a muchos niveles.

Aunque en nuestro estudio el POP no es un factor de riesgo independiente para la fractura osteoporótica, los datos de la radiología convencional permiten objetivar una tendencia clara a la fractura en pacientes POP. Además, los datos de la radiología informatizada reafirman el hecho de que existen modificaciones óseas no cuantificables mediante densitometría en pacientes prolapsadas.

En la práctica clínica, estos hallazgos, si se confirmasen mediante estudios poblacionales más ambiciosos, supondrían añadir un nuevo factor de riesgo a las herramientas de las que disponemos para predecir la fractura osteoporótica.

No debemos olvidar que el asesoramiento personalizado mediante la identificación de factores de riesgo clínicos es capaz de predecir fracturas aunque no tengamos en cuenta la DMO (29,30). En este sentido, la herramienta FRAX permite un cálculo de riesgo sin el resultado de la densitometría, lo cual mejora el asesoramiento a pacientes con menos acceso a estas pruebas de imagen.

Es por tanto un objetivo claro en la prevención de la fractura osteoporótica, la identificación de nuevos factores de riesgo que nos permitan discriminar mejor a los pacientes en riesgo de fractura.

En el caso del POP, si se demostrase que se trata de un factor de riesgo para fractura, a través de la consulta del ginecólogo, accederíamos a pacientes que consultan por una enfermedad sintomática pero con poca morbilidad asociada y ello nos permitiría (con un adecuado asesoramiento) prevenir fracturas osteoporóticas, que generan mucha mayor morbilidad.

De esta manera, se podría intentar reducir el riesgo de fractura osteoporótica de las mujeres que presentan prolapso de órganos pélvicos a través del asesoramiento o tratamiento temprano. Es por tanto una oportunidad, como sanitarios que asisten continuamente a mujeres, de mejorar su calidad de vida y su supervivencia.

Respecto al diagnóstico radiológico, los hallazgos en nuestro estudio ponen de manifiesto alteraciones óseas (distintas a la mineralización) presentes en el hueso de

pacientes prolapsadas, por lo que apoyan la plausibilidad biológica de una alteración tisular y molecular común basada en las modificaciones que sufre el colágeno. Esto abre una nueva línea de investigación de nuevos tratamientos, y en este sentido ya comienzan a aparecer estudios de administración de péptidos de colágeno por vía oral, con resultados beneficiosos sobre el metabolismo óseo (19).

La implantación de nuevos biomarcadores de imagen óseos supondría la instauración de nuevos indicadores “cualitativos” que nos permitan predecir la estabilidad arquitectural del hueso con métodos poco invasivos (radiografía de columna en este caso) y poco costosos. Es por tanto una nueva herramienta de diagnóstico.

6

CONCLUSIONES FINALES

6. CONCLUSIONES FINALES

En respuesta a los objetivos planteados, las conclusiones de la presente tesis doctoral son:

- No hemos demostrado la hipótesis principal del estudio; que el POP sea un factor independiente para la fractura osteoporótica.
- Si hemos demostrado nuestra hipótesis secundaria; que existen marcadores radiográficos cuantificables, independientes de la mineralización ósea y distintos del método Genant, que diferencian la estructura ósea de pacientes con prolapso de órganos pélvicos y pacientes sin esta patología.
- Por tanto, no tiene ningún sentido tomar decisiones terapéuticas basándose únicamente en la DMO, el problema de salud real es la fractura osteoporótica y por tanto el tratamiento debe estar determinado por el riesgo de fractura.
- La edad aparece con una variable estadísticamente significativa que diferencia los grupos del estudio (POP y no POP). A pesar de ello, no aparece como factor de riesgo independiente para fractura en nuestra población.
- Las pacientes no prolapsadas son más fumadoras y consumen más té y café; factores de riesgo conocidos para la fractura osteoporótica.
- A pesar de ello, objetivamos una tendencia clara a la fractura en pacientes prolapsadas POP vs No POP tanto en la población general (23.50% vs. 13.50%) como en el subgrupo QUIBIM® (23.25% vs. 6.80%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.
- Corroboramos con nuestros resultados que la histerectomía indicada por POP es un factor de riesgo para la fractura osteoporótica.
- Así mismo, corroboramos que la DMO en cadera con T-score ≤ -2.5 (rango de menopausia) es un factor de riesgo para fractura osteoporótica. De la misma manera que a mayor T-score, existe menor riesgo de sufrir una fractura vertebral.

- En nuestro estudio, el rectocele severo no se asocia a fractura osteoporótica, probablemente por el número de eventos objetivados (2 rectoceles severos y 16 fracturas).
- Los dos marcadores de remodelado óseo CTX y P1NP no presentan variaciones de la normalidad en nuestra población. Tampoco lo hace la Vitamina D.
- Son necesarios más estudios prospectivos que ayuden a dilucidar la asociación entre prolapso de órganos pélvicos y la fractura osteoporótica.
- Sería necesario un mayor tamaño muestral en el que estuviesen más representadas pacientes con prolapsos severos de todos los compartimentos.
- Además, sería interesante realizar estudios con biopsia de ambos tejidos (hueso y pared vaginal o fascia endopélvica) para poder determinar la alteración cuantitativa y cualitativa del colágeno y sus metabolitos.

7

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Presa Lorite JC, García Alfaro P, Martínez Medina M, Baró Mariné F, Fasero Laiz M, González Béjar M, González Rodríguez SP, Otero García-Ramos B, Peña Ñeón I, Blanch Rubió J, Cano Sánchez A, Pérez Castrillón JL, Mendoza Ladrón de Guevara N, Peris Bernal P. Osteoporosis, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.
2. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KE, Reid DM. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis*. 2017 Dec;12(1):1-24.
3. CIENCIA D, INNOVACIÓN E, SANIDAD D, SOCIAL YP. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. 2010.
4. Boonen S, Singer AJ. Osteoporosis management: impact of fracture type on cost and quality of life in patients at risk for fracture I. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1781-8.
5. Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
6. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese m, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a posición statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis Int* 2014; 25(5):1439-1443.
7. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. Black DM, Rosen CJ. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21;374(3):254-62.
8. Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S (2011) Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. A population-based study in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Health Qual Life Outcomes* 6:9–20
9. Johnell O, kanis J, Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 (suppl 2) S3-S7.
10. Nogués Solán X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A. Impacto socioeconómico de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2:S8-11.

11. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136
12. Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M et al (2010) The population- based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densito- metric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 47(3):610–616
13. Knobel H, Díez A, Alier A, Ibáñez J, Campodarve I, Supervía A, Nogués X. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Medicina Clínica (Barcelona)* 1992;98:441-4
14. 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 mayor de 50 años durante un período de 6 años de seguimiento. *MedClin (Barc)* 2000;115:650-3
15. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556-61.
16. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465-75.
17. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2003 (Vol. 26, pp. 7-17). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
18. Lee, S.W.; Cho, H.H.; Kim, M.-R.; You, Y.O.; Kim, S.Y.; Hwang, Y.B.; Kim, J.H. Association between pelvic organ prolapse and bone mineral density in postmenopausal women. *J. Obstet. Gynaecol*. 2015, 35, 476–80
19. Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2004 May;15(3):126-36.
20. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength. *BoneKEY reports*. 2012;1.

21. Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist PE, Delmas PD. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. *Journal of bone and mineral research*. 2002 May;17(5):826-33.
22. Wu, J., Fujioka, M., Sugimoto, K. *et al.* Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. *J Bone Miner Metab* 22, 547–53 (2004).
23. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *Journal of bone and mineral research*. 2005 Oct;20(10):1813-9.
24. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2005 Mar;16(2):S3-7.
25. Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S, Espallargues M. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gaceta Sanitaria*. 2011 Nov 1;25(6):507-12.
26. Klotzbuecher, C.M., Ross, P.D., Landsman, P.B., Abbott, T.A., III and Berger, M. (2000), Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res*, 15: 721-39.
27. US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. 2004 Oct 14;87.
28. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014). *Revista Clínica Española*. 2015 Dec 1;215(9):515-26.
29. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009 May 1;76(3):241-7
30. Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A. Do we need to fine-tune the Spanish version of the FRAX predictive tool?. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2012 Aug 22;16(2):133-4.

31. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Jan;29(1):223-33.
32. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis international*. 2011 Feb;22(2):391-420.
33. Blanch Rubio J, del Río Barquero L, Olmos Martínez JM, Montoya García MJ, Muñoz Torres M. Revisión de la evidencia científica sobre uso clínico del Trabecular Bone Score (TBS) Posiciones oficiales de la SEIOMM (2018). *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2018 Dec;10(4):149-59.
34. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical utility of using lumbar spine Trabecular Bone Score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1568-74.
35. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 21;374(3):254-62
36. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4).
37. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2015 Sep 29; vol351.
38. Avenell A, Mak JC, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(4).
39. Hernández AN, del Campo Fontecha PD, Acín MP, Rodríguez LA, Burgos EC, Castañeda S, Aresté JF, Gifre L, Vaquero CG, Rodríguez GC, Hernández FM. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatología Clínica*. 2019 Jul 1;15(4):188-210.

40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
41. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9.
42. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
43. McClung MR, Baleske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporosis International*. 2013 Jan;24(1):301-10.
44. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
45. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Jama*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
46. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):756-65.
47. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporosis international*. 2016 May;27(5):1917-21.

48. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JE, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Feb;33(2):190-8.
49. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Jun;21(6):817-28.
50. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
51. Kwatra B. Collagen supplementation: therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a review. *world j. Pharm. Pharm. Sci*. 2020 Mar 4;9:589-604.
52. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q)—a new era in pelvic prolapse staging. *Journal of medicine and life*. 2011 Feb 15;4(1):75.
53. Barber MD. Symptoms and outcome measures of pelvic organ prolapse. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2005 Sep 1;48(3):648-61
54. Espuña M, Puig Clota M, Rebollo P, Iglesias X, Vanrell JA. Incontinencia urinaria de esfuerzo asociada al prolapso genital quirúrgico. Relación entre el síntoma y diagnóstico urodinámico. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48 Supl 2:115-6.
55. Uustal Fornell E, Wingren G, Kjolhede P. Factors associated with pelvis floor dysfunction with emphasis on urinary and fecal incontinente and genital prolapse: an epidemiological study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:383-9.
56. Hall AF, Theofrastous JP, Cundiff GW. Interobserver and intraobserver reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system . *Am J Obstet Gynecol* . 1996;175:1467–470.

57. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008; 300:1311–6.
58. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstetr Gynecol* 2014; 123:141–8.
59. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2013; 24:1783–90.
60. Cooper J, Annappa M, Dracocardos D, et al. Prevalence of genital prolapse symptoms in primary care: a cross-sectional survey. *Int Urogynecol J* 2015; 26:505–10
61. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Jan 1;190(1):27-32.
62. Doaee M, Moradi-Lakeh M, Nourmohammadi A, et al. Management of pelvic organ prolapse and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2014; 25:153–63.
63. Wu JM, et al. Lifetime risk of stress incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(6):1201-6.
64. Smith FJ, Holman CA, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Nov 1;116(5):1096-100.
65. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM, Marchbanks PA. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Jan 1;198(1):34-e1.
66. Wu JM, Kawasaki A, Hundley AF, Dieter AA, Myers ER, Sung VW. Predicting the number of women who will undergo incontinence and prolapse surgery, 2010 to 2050. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Sep 1;205(3):230-e1.
67. DeLancey JO, Low LK, Miller JM, Patel DA, Tumbarello JA. Graphic integration of causal factors of pelvic floor disorders: an integrated life span model. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Dec 1;199(6):610-e1.
68. Tinelli A, Malvasi A, Vergara D, Cavallotti C, Rahimi S, Martignago R et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17(1): 204-12 . DOI 10.1097/gme.0b013e3181b0c2ae

69. Olsen AC, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501-6.
70. Whitcomb EL, Rortveit G, Brown JS, et al. Racial differences in pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1271–7.
71. Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, et al. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2012;23(10):1327–36. DOI 10.1007/s00192-012-1704-4
72. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F et al (1999) Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 82:63–7
73. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, Giri A, Jerome RN, Wu JM. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):326–35 doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.006
74. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, Pesonen J, Ambrose C, Gonzalez-Maffe J, Bennett P, Palmer T. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Feb 1;212(2):199-e1.
75. Allen-Brady K, Chua JW, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*. 2021 Apr 24:1-6.
76. Borazjani A, Kow N, Harris S, Ridgeway B, Damaser MS. Transcriptional Regulation of Connective Tissue Metabolism Genes in Women with Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2017 ; 23(1): 44–52. doi:10.1097/SPV.0000000000000337.
77. Miedel A, Tegerstedt G, Moehle-Schmidt M, et al. Nonobstetric risk factors for symptomatic pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009;113:1089–97.
78. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1496-501.

79. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D et al (2005) Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 192:795–806
80. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996; 347:1658–61
81. Lapiere CM, Nusgens B, Pierard GE. Interaction between collagen type I and type III in conditioning bundles organization. *Connect Tissue Res* 1977;5:21-9
82. Klutke J, Ji Q, Campeau J et al: Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 111-5
83. Lin S, Tee Y, Ng S, Chang H, Lin P, Chen G. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J* 2007;18:43-8
84. Kerkhof MH, Hendriks L and Brolmann HA: Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse—a review of the current literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 461-74
85. Chen B, Yeh J. Alterations in Connective Tissue Metabolism in Stress Incontinence and Prolapse. *J Urol* 2011; 186: 1768-72 doi:10.1016/j.juro.2011.06.054
86. Ruiz-Zapata AM, Kerkhof MH, Ghazanfari S, Zandieh-Doulabi B, Stoop R, Smit TH, Helder MN. Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content. *Sci. Rep.* 6, 22971.
87. Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Frangos-Plemenos M, Arnoyannaki N, Creatsas G. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:76-9.
88. Takano.CC, Girao MJBC, Sartori MGF, et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002;13:342-5
89. Wong MY, Harmanli OH, Agar M, Dandolu V, Grody MH. Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1579-97.

90. Alperin M, Moalli P. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:544-50.
91. Lammers K, Lince SL, Spath MA, van Kempen LC, Hendriks JCM, Vierhout ME, Kluivers KB. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J* (2012) 23:313–9.
92. Rizk D, Fahim M. Ageing of the female pelvic floor: towards treatment a la carte of the geripause. *Int Urogynecol* 2008;J19:455-8.
93. Clark AL, Slayden OD, Hettrich K et al: Estrogen increases collagen I and III mRNA expression in the pelvic support tissues of the rhesus macaque. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1523-529.
94. Wolczynski S, Palka J, Laudanski P et al: Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2003; 12: 803-9.
95. Wang S, LuÈ D, Zhang Z, Jia X, Yang L (2018) Effects of mechanical stretching on the morphology of extracellular polymers and the mRNA expression of collagens and small leucinerich repeat proteoglycans in vaginal fibroblasts from women with pelvic organ prolapse. *PLoS ONE* 13(4): e0193456.
96. Fuermetz A, Schoenfeld M, Ennemoser S, Muetzel E, Jeschke U, Jundt K. Change of steroid receptor expression in the posterior vaginal wall after local estrogen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 187:45-50.
97. Moalli PA, Ivy AJ, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol* 2003;101:869-74.
98. Jackson S, James M and Abrams P: The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002; 109: 339-44
99. Goldstein SR and Nanavati N: Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in an aborted phase III osteoporosis treatment study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 521-7
100. MacLennan, A. H., Taylor, A. W., Wilson, D. H., & Wilson, D. (2000). The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(12), 1460-70.

101. Melton III LJ, Achenbach SJ, Gebhart JB, Babalola EO, Atkinson EJ, Bharucha AE. Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertility and sterility*. 2007 Jul 1;88(1):156-62.
102. Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, Freeman R, Barad D, Kipersztok S, Barnabei VM, Wassertheil-Smoller S. Association of pelvic organ prolapse and fractures in postmenopausal women: analysis of baseline data from the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin trial. *Menopause*. 2008 Jan 1;15(1):59-66.
103. Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, Freeman R, Barad D, Kipersztok S, Barnabei VM, Wassertheil-Smoller S. Increased Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women with Moderate-to-Severe Pelvic Organ Prolapse. *Menopause (New York, NY)*. 2011 Sep;18(9):967.
104. Ko YR, Lee SR, Kim SH, Chae HD. Pelvic Organ Prolapse Is Associated with Osteoporosis in Korean Women: Analysis of the Health Insurance Review and Assessment Service National Patient Sample. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(16):3751.
105. Il'nur I, Minasov TB, Naftulovich RA, Popova EM, Mingareeva KN, Berg EA, Molokanova AR, Berg PA. The state of bone mineral density in the prolapse of the pelvic organs. *Gynecology*. 2021 May 27;23(2):173-6.
106. Pal L. Pelvic organ prolapse and relationship with skeletal integrity. *Women's Health*. 2009 May;5(3):325-33.
107. Carbone, L., Tylavsky, F. A., Bush, A. J., Koo, W., Orwoll, E., & Cheng, S. (2000). Bone density in Ehlers-Danlos syndrome. *Osteoporosis international*, 11(5), 388-92.
108. Stoddard, F. J., & Myers, R. E. (1968). Connective tissue disorders in obstetrics and gynecology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 102(2), 240-43
109. McIntosh, L. J., Mallett, V. T., Frahm, J. D., Richardson, D. A., & Evans, M. I. (1995). Gynecologic disorders in women with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*, 2(3), 559-64.
110. Norton, P. A., Baker, J. E., Sharp, H. C., & Warenski, J. C. (1995). Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. *Obstetrics & Gynecology*, 85(2), 225-28.

111. Bai, S. W., Choe, B. H., Kim, J. Y., & Park, K. H. (2002). Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women. *The Journal of Reproductive Medicine*, 47(3), 231-234.
112. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):1116-28.
113. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of bone and mineral research*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
114. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973 Nov(6):610-21.
115. PS SK, VS D. Extraction of texture features using GLCM and shape features using connected regions. *International Journal of Engineering and Technology*. 2016 Dec;8(6):2926-30.
116. Kleinbaum, D.G, Kupper, L.L, Muller, K.E. (1988). *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods*. PWS-KENT Publishing Company.
117. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E, Valero C, González-Macías J. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clinica Chimica Acta*. 2009 Nov 3;409(1-2):70-4
118. Pérez-López FR, Cano A, Calaf J, Vázquez F, Barriendos JF. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D. *Progresos de obstetricia y ginecología*. 2009 Feb 1;52(2):99-108.
119. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporosis international*. 2006 Jul;17(7):1055-64.
120. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *American journal of epidemiology*. 2013 Sep 15;178(6):898-909.
121. Bonmatí LM, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Requena RS, Castillo CP, Sierra JC, Herrera JM. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiologia*. 2012 May 1;54(3):269-78.
122. Lafita, J. Fisiología y fisiopatología ósea. En *Anales del sistema sanitario de*

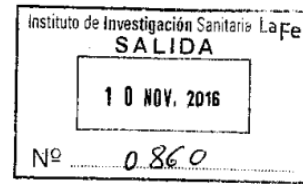
Navarra. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud, 2003. p. 7-17.

123. Pérez-López, F. R., Cano, A., Calaf, J., Vázquez, F., & Barriandos, J. F. (2009). Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D. *Progresos de obstetricia y ginecología*, 52(2), 99-108.

7.1 Apéndice 1



Dirección General, José María Millán Salvador



Dr. Francisco Nohales Alfonso
Servicio de Ginecología y Reproducción

Asunto: Petición documentación.

Valencia, 7 de octubre de 2016

Adjunto remito informe de evaluación del Comité Ético de Investigación Biomédica sobre el Proyecto de Investigación titulado: "EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN LA MUJER", en el cual se solicita información adicional para finalizar los trámites de su evaluación.

Atentamente,

José María Millán Salvador
Director General



FPNT-CEIB-05 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **13 de septiembre de 2016**, el Proyecto de Investigación titulado **“EL PROLAPSO GENITAL COMO FACTOR DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN LA MUJER.”**, con nº de registro **2016/0493** cuyo Investigador Principal es el/la **Dr./Dra. FRANCISCO NOHALES ALFONSO** del servicio de **GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN**.

Que este Comité acuerda solicitar las siguientes **ACLARACIONES**:

Proyecto:

- Deben aportar información respecto al estudio estadístico.

Hoja de Información al Paciente:

- Deben clarificar el término "prolapso genital", para su fácil comprensión por el paciente.
- Respecto a la confidencialidad de la información del paciente, deben decir que el responsable del Registro de los datos en la Agencia Española de Protección Datos, es la Consellería de Sanitat.
- Deben eliminar la mención a fármacos, ya que no hay fármacos en el estudio.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)



FPNT-CEIB-05 (B)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)
Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocirculatorio)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Fisica y Rehabilitación)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Cirugía General y Digestivo)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)
Dr. OSCAR DIAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)

Lo que firmo en Valencia, a 13 de septiembre de 2016



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

7.2 Apéndice 2

7.2.1 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 1	Fecha de la versión: 22/7/2016
Investigador Principal: Dr Francisco José Nohales Alfonso. Servicio de Ginecología	
CENTRO: Hospital Universitari i Politècnic La Fe	
Título del proyecto de investigación: El prolapso genital como factor de riesgo de fractura osteoporótica en la mujer	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Antecedentes

La osteoporosis es conocida como la epidemia silenciosa y se desarrolla sobretodo en función de la edad de la mujer. Está enfermedad puede condicionar la aparición de fracturas y, por tanto, afectar la calidad de vida de una manera importante. Por otro lado, el prolapso genital también va vinculado al envejecimiento de la mujer.

La correlación de osteoporosis con fracturas y prolapso genital se intuye en algunas publicaciones científicas, pero no son concluyentes.

Objetivos

Con este estudio pretendemos investigar si aquellas mujeres que tienen osteoporosis y prolapso genital tienen más fracturas que aquellas que sólo sean osteoporóticas para la misma edad y con similares factores de riesgo conocidos.

Metodología

Para llevar a cabo estos objetivos, el método de investigación que vamos a utilizar es el de la entrevista clínica y la realización de pruebas radiológicas (densitometría ósea y radiología convencional de columna) dentro de la práctica clínica habitual de su médico. Su participación en el estudio consistirá en la realización de estas pruebas (entrevista clínica y densitometría) y sólo en el caso que el resultado demuestre la existencia de una osteopenia/osteoporosis se le realizará una radiografía convencional de columna sin que se le exija la realización de ningún tratamiento adicional.

La participación en el presente proyecto no supone ningún cambio en el tratamiento que esté recibiendo.

Número de visitas y prodecimiento

El estudio implica que usted deberá acudir a 3 visitas en la Consulta Externa de Ginecología en la Torre C (C313-C314) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

En la primera visita se realizará la primera entrevista con el investigador, en la que se le pedirá que responda a algunas preguntas referente a sus antecedentes, hábitos y enfermedades actuales.

En la segunda visita se realizará la densitometría ósea y sólo en el caso de resultado de osteopenia/osteoporosis se realizaría estudio radiológico.

En la tercera visita se realizará una última entrevista con el investigador, en la cual se le explicarán los hallazgos obtenidos.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Usted no recibirá ningún tipo de beneficio inmediato por su participación en el estudio, ni en cuanto a su tratamiento ni de otra naturaleza. Los investigadores de este estudio tampoco recibirán ningún tipo de remuneración.

Usted continuará siendo tratado por su médico de acuerdo a su práctica habitual. No obstante, los resultados de este estudio podrían contribuir en el futuro a mejoras en el pronóstico y tratamiento de aquellas mujeres con osteoporosis y prolapso genital.

Dado que en el estudio que se propone no se llevará a cabo intervención alguna en el paciente, no se prevé que su participación pueda implicar más riesgos que los propios de la enfermedad que padece.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

La evidencia científica muestra diferentes tipos de tratamiento de la osteoporosis. La existencia de fracturas osteoporóticas nos recomendará los más adecuados.

6. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Francisco Nohales Alfonso en el número de teléfono 961244000 (ext 245841).

7. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Biomédica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

7.3 Apéndice 3

MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: El prolapso genital como factor de riesgo de fractura osteoporótica en la mujer

Yo, *(nombre y apellidos)*.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dr Francisco José Nohales Alfonso *(nombre del Investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador



Nombre:

Fecha:

Nombre: Dr Francisco J. Nohales Alfonso

Fecha:

7.4 Apéndice 4

PLANTILLA DATOS ESTUDIO OP Y POP

1. Edad actual (años)
2. Actividad profesional (tipo) (años)
3. Nivel educativo: primaria/secundaria-FP/universitaria
4. Menarquia (años)
5. Historia de ciclos irregulares (si/no)
6. Historia de empleo de ACO (nunca/si)
7. Número de gestaciones (> 6 meses) ()
8. Partos vaginales () instrumentales () macrosomas ()
9. Tiempo de lactancia (meses)
10. Menopausia: edad () años de menopausia ()
11. Antecedente de: histerectomía (si/no) ooforectomia (si/no)
12. Antecedente familiar de fractura OP (madre) (padre)
13. Antecedente personal de fractura (> 45 a): antebrazo/húmero/vertebral/cadera
14. Fumadora actual (si/no) Fumadora pasada (si/no)
15. Actividad física: ocasional /<5h semana/ >5 h semana
16. Consumo de calcio < 500 mg/día (si/no)
17. Consumo de alcohol > 30 grs/día o 3 vasos de vino o 13 u semana
18. Consumo de café/te: tazas semanales ()
19. Antec de empleo de corticoides (> 3meses): si/no
20. Patología concomitante (si/no): artritis
reumatoide/hipotiroidismo/diabetes/hepatopatía/ nefropatía/colagenopatía/
trastorno alimentario/malabsorción crónica/inmovilización prolongada/fármacos
anticonvulsivantes o heparinas o antiretrovirales

21. Nº de caidas en el último año ()
22. Tratamiento y tiempo en meses: THS ()/ SERM ()/ antiresortivos ()// suplementos de calcio-vitD () Otros: ()
23. Clinica de POP: tiempo en meses ()
24. Tipo de clínica POP: Bulto () Urinaria () Anal () Sexual () Dolor ()
25. Exp. General: Peso () Talla () IMC () CA () CC () Circunf pantorrilla () Pliegue cutáneo ()
26. Exp compartimentos . CA () CM () CP ()/ POP-Q ()
27. Valor DMO columna: L1L4 () ()
28. Valor DMO cadera: total () cuello () Wards ()
29. Valor analítica: vit D () M resorción: () M formación: ()
30. Radiología columna: Localización y número ()
Forma: cuña () bicóncava () aplastamiento ()
31. Grado: leve 20-25 % () moderado 25-40 % () severo > 40 % ()
32. Radiología informatizada:
33. Tratamiento propuesto: THS () TSEC () Supl Ca () Supl vit D () SERM () Denosumab () Alendronato () Risedronato () Teriparatida () Otros: