

Factores de riesgo de artrosis de rodilla, cadera o ambas en mujeres chilenas de mediana edad: un estudio de cohorte de tres décadas

JUAN E. BLÜMEL¹, SÓCRATES AEDO², EUGENIO ARTEAGA³,
MARÍA S. VALLEJO⁴, PETER CHEDRAUI^{5,6}

Risk factors for the development of osteoarthritis in middle-aged women

Background: Osteoarthritis (OA) is a health problem affecting millions of individuals worldwide. **Aim:** To evaluate risk factors for hip and knee osteoarthritis (OA) in women aged 40 to 59 years. **Material and Methods:** Analysis of a prospective cohort of 1159 women attending preventive health care programs and followed during 28 years. They underwent a clinical and laboratory evaluation from 1990 to 1993. The diagnosis of OA was retrieved from registries of a special program for osteoarthritis in 2020. **Results:** Twenty four percent of participants developed osteoarthritis during the follow-up. At the beginning of the study and compared with women without OA, they were older (median [interquartile range or IQR]: 49.6 [8.5] and 47.2 [8.2] years respectively), had a higher body mass index (26.3 [5.3] and 25.1 [5.3] respectively), and a higher frequency of jobs with low qualification (76 and 62% respectively). The presence of type 2 diabetes mellitus, chronic hypertension, a previous history of alcohol or cigarette consumption, postmenopausal status and lipid and glucose blood levels did not differ between women with or without OA. Cox regression showed a final model that incorporates body mass index (hazard ratio (HR): 1.04; 95% confidence intervals (CI): 1.01-1.07), age (HR: 1.05; 95% CI: 1.03-1.08) and having an unqualified job (HR: 1.88; 95% CI: 1.43-2.47) as risk factors for OA. **Conclusions:** Obesity and the type of job are the most relevant risk factors found for OA: both may be modified with proper care.

(Rev Med Chile 2022; 150: 46-53)

Key words: Cohort Studies; Obesity; Osteoarthritis; Women; Risk Factors.

¹Departamento de Medicina Interna Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

³Departamento de Endocrinología y CETREN-UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Clínica Quilín, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

⁶Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción". Asunción, Paraguay.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de febrero de 2021, aceptado el 16 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
Juan E. Blümel
Orquídeas 1068, Departamento
302, Providencia 7510258,
Santiago, Chile.
juan.blumel@redsalud.gov.cl.

El Colegio Americano de Reumatología define la artrosis como la forma más común de artritis, afectando a aproximadamente 302 millones de personas en el mundo¹. En Inglaterra, se ha estimado que los casos de artrosis de rodilla entre los años 2010 y 2020 subirán de 4,7 a 6,5 millones². Su importancia radica no solo en el deterioro que produce en la calidad de vida de los adultos mayores, sino también en la sobrecarga que supone para los sistemas de salud. La artrosis

debe considerarse como un marcador de multimorbilidad; se asocia con diabetes mellitus (8,3%) y con depresión (7,8%)³. Ello explica que los pacientes con artrosis representen un alto costo.

En Chile la prevalencia de artrosis de cadera, rodilla o ambas se ha estimado en 19%⁴ y predomina en mujeres mayores de 65 años (19,5%)⁵. En un consultorio de atención primaria se señaló que 20% de las consultas eran por enfermedades reumatológicas, siendo 1 de cada 4 por artrosis⁶.

En Chile, el costo anual por dolor musculoesquelético es 1.387,2 millones de dólares; la artrosis de rodilla explica 27,1% de este costo⁷.

Los factores de riesgo para artrosis se pueden dividir en personales (edad, sexo, obesidad) y en aquellos relacionados con la articulación (lesión, mala alineación y carga anormal), interactuando todos de manera compleja⁸. La edad es el principal factor de riesgo de artrosis. Un metaanálisis encontró que la prevalencia de artrosis de rodilla subía desde 5,6% en los hombres menores de 50 años a 44,5% en los mayores de 80 años⁹. El género femenino es otro factor de riesgo. El metaanálisis mencionado anteriormente mostró que las mujeres mayores de 80 años tenían una prevalencia de artrosis de 71,6%, y los hombres de 44,5%. La obesidad también se ha asociado con mayor riesgo de artrosis de rodilla (OR 2,66; IC 95%: 2,15-3,28)¹⁰; curiosamente, los individuos obesos presentan 90% más de riesgo de artrosis de las manos¹¹, lo que apuntaría al rol de las citoquinas inflamatorias liberadas principalmente por el tejido adiposo abdominal, las cuales dañan a las células articulares¹². Ello explicaría la asociación de la artrosis con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus por lo que podría considerarse una enfermedad sistémica¹³⁻¹⁵.

La mayoría de los estudios que evalúan los factores de riesgo de artrosis han sido transversales¹⁶⁻¹⁹ o estudios de cohortes seguidos durante menos de una década²⁰⁻²⁴. Las comparaciones de estudios transversales son complejas debido a diferencias existentes en las poblaciones estudiadas, categorización de factores de riesgo y criterios utilizados para definir artrosis²⁵. Los estudios de cohortes a corto plazo son difíciles de interpretar para una enfermedad como la artrosis, que puede evolucionar durante décadas. Se necesitan más estudios longitudinales para investigar la asociación entre factores de riesgo y artrosis²⁶. Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar el impacto de los factores de riesgo presentes en una población de mujeres de mediana edad sobre la prevalencia de artrosis de cadera, rodilla o ambas después de tres décadas de observación.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo realizado en el Servicio de Salud Metropolitano

Sur que reclutó mujeres entre octubre de 1990 y marzo de 1993 que acudieron a los controles de medicina preventiva. La evaluación clínica y la aplicación de cuestionarios fueron realizadas por profesionales con experiencia en exámenes de salud.

Se invitó a 1.219 mujeres de 40 a 59 años, 1.187 (97,4%) aceptaron participar. Para el presente estudio se excluyeron 28 participantes con artrosis al incorporarse a la cohorte, por lo que analizamos 1.159 mujeres que fueron seguidas durante una mediana de 27,6 años. Se registró la siguiente información: RUT, fecha, fecha de nacimiento, ocupación, altura, peso, presión arterial, estado menopáusico, uso de medicamentos para dislipidemias, diabetes mellitus e hipertensión arterial; se consignó la presión arterial sistólica/diastólica y la actividad física total (minutos por semana). Se midió perfil lipídico y glicemia.

Definición de variables basales

Definimos las siguientes variables: obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²); estado posmenopáusico (≥ 12 meses de amenorrea); estilo de vida sedentario (≤ 150 minutos a la semana de actividad física moderada, como caminar o labores doméstica, o actividad física intensa, OMS); trabajos no calificados (auxiliares de servicio, 238 personas, y en la época calificaban en este grupo también auxiliares de enfermería, 523); diabetes mellitus tipo 2 (glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en dos mediciones o ≥ 200 mg/dl a las 2 horas después de 75 g de glucosa o uso de fármacos hipoglucemiantes); e hipertensión (presión arterial sistólica/diastólica $\geq 140/90$ mmHg o uso de fármacos antihipertensivos).

Evaluación de resultados

En el año 2020, las personas desvinculadas de los centros de atención se localizaron utilizando RUT, buscamos en la base de datos del Registro Civil (<http://monitoweb.srcei.cl/monito>), para saber si habían fallecido y consignar fecha y causa de muerte. Se encontraron los datos de todas las mujeres. El diagnóstico de artrosis se obtuvo del Sistema de Gestión de Garantías Explícitas de Salud. Los médicos GES diagnostican artrosis de cadera o rodilla de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología^{27,28}. Se utilizó la información de la garantía GES N° 41 de artrosis leve o moderada de cadera y rodilla y la garantía

GES N° 12 de artrosis de cadera. Aunque prácticamente todas las pacientes GES tienen radiografías para confirmar el diagnóstico de artrosis, las guías clínicas del Ministerio de Salud no las hacen obligatorias para el diagnóstico.

Análisis estadístico

Se realizó utilizando el programa Stata (Stata/SE 16.0, Windows, Copyright 1985-2019 Stata Corp LLC). Los resultados se presentan como promedio \pm desviaciones estándar (datos continuos con distribución normal), medianas y rangos intercuartílicos ([IQR] para datos continuos con distribución no normal) o porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. La normalidad de la distribución se evaluó con Shapiro-Wilk y la homogeneidad de la varianza con Levene.

Se comparó la presencia de artrosis por edad, IMC, estado menopáusico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión crónica, antecedentes de consumo de alcohol o tabaco, sedentarismo, haber tenido o tener un trabajo no calificado, niveles de lípidos y glucosa. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar frecuencias y t de Student para comparar promedios distribuidos normalmente; y en el caso de datos no distribuidos normalmente, se utilizó U de Mann-Whitney. Para todos los cálculos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ y todas las pruebas fueron de dos colas²⁹.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para describir momento del diagnóstico de artrosis. En este análisis, se consideró censurado aquellas mujeres que no fueron diagnosticadas con artrosis durante el período de observación. A partir de este análisis, se estableció la proporción de supervivencia de Kaplan-Meier.

Se usó una regresión de Cox para evaluar riesgo de artrosis con los siguientes predictores: edad, IMC, postmenopausia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de tabaquismo o consumo de alcohol²⁷. El modelo de Cox final se estableció con predictores cuyos coeficientes mostraron significancia estadística (valor de $p < 0,05$). La probabilidad logarítmica (LL), el criterio de información de Akaike (AIC), el criterio de información bayesiano (BIC) y las razones de riesgo (HR) se determinaron en el modelo final²⁹⁻³⁰.

El adecuado cumplimiento del riesgo proporcional del modelo final se evaluó mediante la

prueba de Therneau y Grambsch³¹. Se verificó la forma funcional correcta de las variables cuantitativas para los residuos de martingala. La especificación adecuada del modelo se estudió mediante el linktest. La calibración se evaluó con métodos gráficos, que incluían valores observados frente a los predichos y el riesgo acumulado de los residuos de Cox-Snell³². Se comparó las supervivencias para la regresión de Cox en el modelo final y en el modelo de supervivencia de Kaplan-Meier.

Ética

El estudio fue aprobado por un Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur y se llevó a cabo en total concordancia con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento escrito.

Resultados

La cohorte incluyó a 1.159 mujeres, con una mediana de seguimiento de 27,6 años (IQR: 5,3). El diagnóstico de artrosis (tanto de rodilla como de cadera o ambos) al final del seguimiento fue de 24,3% (IC 95%: 22,0-26,1). La mediana (IQR) para edad e IMC fue 47,6 (8,4) años y 25,3 (5,1) kg/m², respectivamente. De las 1.159 mujeres, 172 (14,8%; IC 95%: 12,8-16,9) tenían obesidad; 31 (2,7%; IC 95%: 1,9-3,8) tenían diabetes mellitus, 204 (17,6%; IC 95%: 15,5-17,9) tenían hipertensión arterial, 184 (15,9%; IC 95%: 13,9-18,1) tenían antecedentes de consumo de alcohol, 431 (37,2%; IC 95%: 34,5-40,0) con antecedentes de consumo de tabaco; 510 (44,0%; IC 95%: 41,2-46,9) eran postmenopáusicas, 1.079 (93,1%; IC 95%: 91,5-94,4) tenían un estilo de vida sedentario y 761 (65,7%; IC 95%: 62,9-68,4) eran trabajadoras no calificadas.

El análisis univariado mostró que las mujeres con artrosis eran mayores y tenían IMC más alto, además, presentaban mayores porcentajes de obesidad y tenían trabajos no calificados en comparación con las que no tenían artrosis (Tabla 1). No se observaron diferencias para la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, consumo de alcohol, de tabaco, estado posmenopáusico y niveles de glucosa y lípidos en sangre.

En Kaplan-Meier había mayor prevalencia de artrosis en hipertensas ($p: 0,006$) y en posmenopáusicas ($p: 0,002$). No se encontraron

Tabla 1, Características basales (1990 a 1993) de las mujeres estudiadas según la ausencia o presencia de artrosis diagnosticada durante un seguimiento de tres décadas

Características	Ausencia de artrosis n = 877	Presencia de artrosis n = 282	Valor p de dos colas
Edad* (años)	47,2 [8,2]	49,6 [8,5]	0,0003 ^a
Índice de masa corporal* (kg/m ²)	25,1 [5,3]	26,3 [5,3]	0,0004 ^a
Obesidad (%)	117 (13,3)	55 (19,6)	0,009 ^b
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	26 (3,6)	5 (1,8)	0,281 ^b
Hipertensión crónica (%)	146 (16,7)	58 (20,6)	0,133 ^b
Historia de consumo de alcohol (%)	146 (16,7)	38 (13,5)	0,205 ^b
Historia de consumo de tabaco (%)	322 (36,7)	109 (38,7)	0,558 ^b
Estado posmenopáusico (%)	373 (42,5)	137 (48,6)	0,075 ^b
Estado de vida sedentario (%)	821 (93,6)	258 (91,5)	0,221 ^b
Trabajadoras no calificadas(%)	548 (62,3)	213 (76,1)	0,001 ^b
Colesterol total (mg/dL)	221,3 ± 43,8	221,1 ± 46,2	0,926 ^c
Colesterol HDL (mg/dL)	52,4 ± 12,8	52,5 ± 13,3	0,936 ^c
Colesterol LDL (mg/dL)	143,0 ± 39,8	141,8 ± 41,6	0,665 ^c
Triglicéridos (mg/dL)	131,2 ± 71,4	133,7 ± 66,9	0,605 ^c
Glucosa (mg/dL)	88,0 ± 22,1	88,3 ± 14,1	0,828 ^c

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar; mediana [rango intercuartil] y frecuencias n (%), *El valor p del test Shapiro-Wilk fue <0,15 para estas variables; ^a test Mann-Whitney; ^b test chi-cuadrado de Pearson; ^c test t de Student.

diferencias para la presencia de diabetes mellitus (p: 0,852), consumo de alcohol (p: 0,159), de tabaco (p: 0,559) o sedentarismo (p: 0,308).

La regresión de Cox mostró como factores de riesgo de artrosis al IMC (HR 1,04; IC 95%: 1,01-1,07), la edad (HR 1,05; IC 95%: 1,03-1,08) y tener un trabajo no calificado (HR 1,88; IC 95%: 1,43-2,47). En este modelo, el valor de LL fue de -1.875,7, de AIC de 3.757,4 y de BIC de 3.772,6.

La prueba de Therneau y Grambsch confirmó el cumplimiento de los riesgos proporcionales. El trabajo no calificado, la edad y el IMC fueron considerados adecuados según los residuos de martingala. El uso de linktest mostró una especificación correcta para el modelo final. La evaluación de los residuos de Cox-Snell, así como los residuos de desviación versus el predictor lineal, mostraron una bondad de ajuste adecuada. La Figura 1 muestra la concordancia adecuada entre la supervivencia observada y la predicha (sin artrosis) por cuartiles de edad, IMC y trabajo no calificado.

Discusión

El presente estudio muestra que mujeres de 40 a 59 años seguidas por casi tres décadas presentan una alta prevalencia de artrosis de cadera, rodillas o ambas (24,3%). Este porcentaje no es un buen indicador de la prevalencia de esta enfermedad en nuestra población, ya que no todas las personas tienen igual sintomatología y acceso a la salud, y por ende, al diagnóstico. Pero, el objetivo de este estudio no fue conocer la prevalencia de artrosis, sino sus factores de riesgo.

La regresión de Cox mostró que el envejecimiento es un factor de riesgo independiente para artrosis. Concordando con nuestros resultados, varios estudios han señalado que la edad es un factor de riesgo importante; un metaanálisis de 17 estudios transversales encontró una prevalencia de artrosis de rodilla de 5,6% en hombres menores de 50 años, cifra que se elevaba a 44,5% en los mayores de 80⁵.

La obesidad se ha considerado tradicionalmen-

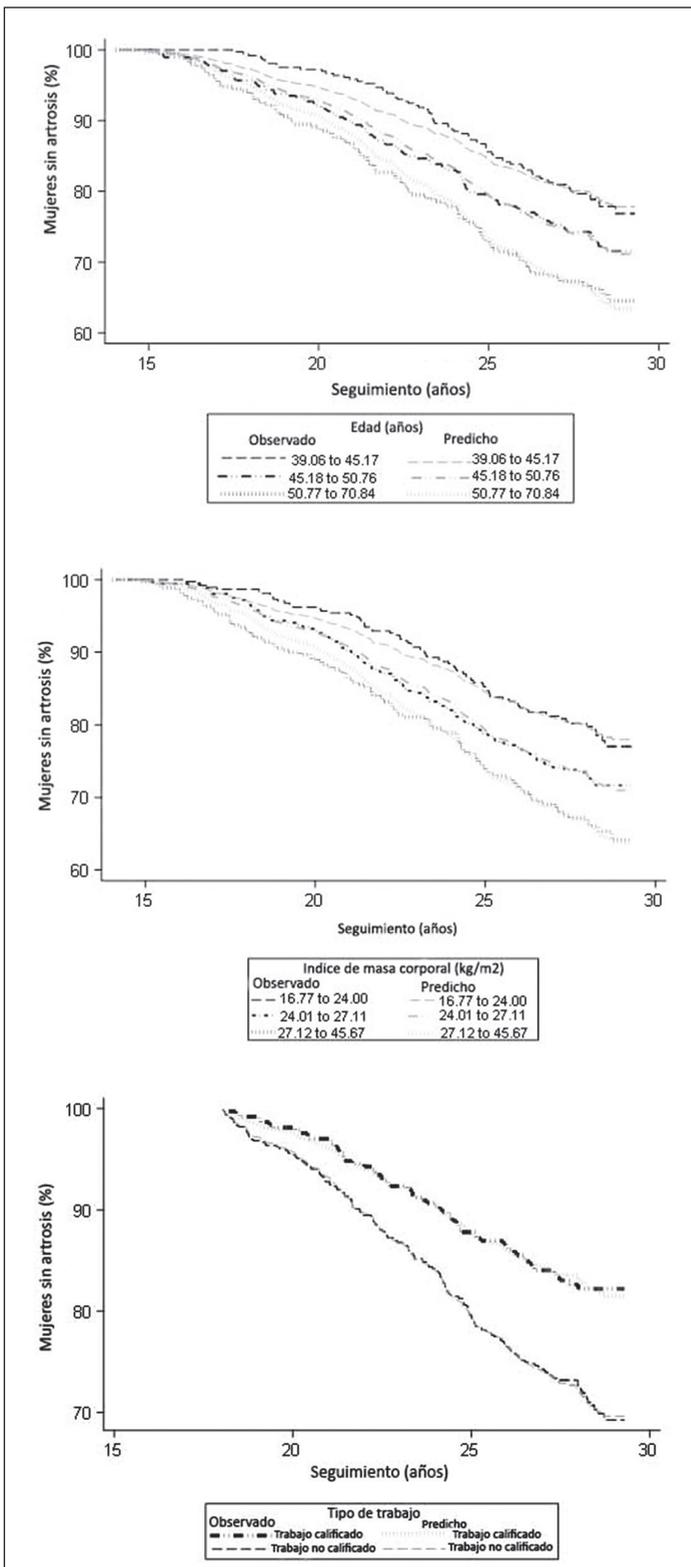


Figura 1. Comparación entre la supervivencia predicha (de acuerdo al modelo Cox) versus la observada (modelo de Kaplan-Meier) clasificadas de acuerdo a los cuantiles por edad, índice de masa corporal y tipo de trabajo en 1.159 mujeres que acudieron a un estudio preventivo de salud en la ciudad de Santiago de Chile durante el período de febrero de 1990 y enero de 2020.

te un factor de riesgo de artrosis. Un metaanálisis de 85 estudios mostró que el principal factor asociado con la artrosis de rodilla era la obesidad (OR 2,63)²⁶. Nuestro estudio también encontró que la obesidad era un factor de riesgo independiente para artrosis, pero el riesgo fue menor de lo esperado (HR 1,04; IC 95%: 1,01-1,07). Esto podría deberse a que evaluamos a mujeres de mediana edad con un IMC relativamente normal al inicio (25,3 kg/m²). Si nuestra cohorte hubiera tenido más mujeres obesas, es probable que hubiera aparecido un efecto más significativo del peso sobre el riesgo de artrosis.

La diabetes mellitus es otro factor de riesgo ampliamente aceptado para artrosis. En un análisis de 10 estudios, la diabetes mellitus tipo 2 se asoció con la presencia de artrosis (OR 1,21; IC 95%: 1,02-1,41)³⁴. Nuestro estudio no pudo demostrarlo, probablemente debido al escaso número de diabéticos incluidos al inicio (2,7%). Considerando que la prevalencia de diabetes mellitus en adultos es de 9,7% en Chile³⁵, hubiéramos necesitado al menos 126 diabéticos en nuestra cohorte para que los resultados representaran la realidad de la diabetes en nuestro país.

El principal factor de riesgo de artrosis en nuestro estudio fue el tipo de actividad laboral. Los trabajadores no calificados mostraron un 88% más riesgo de artrosis en comparación con los trabajadores con educación superior. Un estudio que analizó los riesgos asociados a artrosis entre trabajadores poco calificados es concordante con nuestros resultados³⁶. Encontraron que las actividades que contribuían al riesgo de artrosis de rodilla eran levantar cargas pesadas (> 10 kg/semana; OR: 1,52, IC 95%: 1,29-1,79), ponerse en cuclillas/arrodillarse (OR: 1,69, IC 95%: 1,15-2,49), estar de pie (> 2 h/día) (OR 1,22; IC 95% 1,02-1,46), caminar (OR 1,40 IC 95% 1,14-1,73) y levantar peso (OR: 1,35, IC 95% 1,16-1,57). Estas eran las principales actividades que realizaban los trabajadores no calificados de nuestra cohorte. El estudio del Canetti indicó que los efectos de las exposiciones ocupacionales parecen magnificarse al tener un IMC > 25 kg/m², una condición altamente prevalente en personas con menor nivel educativo en la población chilena³⁶. La Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 muestra que 46,6% de las personas con menos de 8 años de educación son obesas, en contraste con 29,5% encontrado entre las personas con ≥ 12 años de educación³⁵.

Los trabajadores no calificados están expuestos a tareas físicamente exigentes que aumentan el riesgo de artrosis. Por tanto, parece necesario que los ergonomistas fomenten el uso de herramientas existentes o supervisen el diseño de nuevas intervenciones que puedan reducir la exposición a tales tareas³⁶.

La principal fortaleza de este estudio es el largo período de seguimiento y el uso de protocolos de diagnóstico estandarizados, aplicados no solo por los médicos tratantes, sino también por médicos inscritos en la red de prestadores. Como debilidad, debemos mencionar que no se evaluó la existencia de trastornos congénitos, como la displasia de cadera o la existencia de traumatismos que pudieran haber afectado el desarrollo de artrosis. Igualmente, hay que mencionar que el análisis de las fechas del diagnóstico de artrosis incluye casos diagnosticados a partir del 2006, cuando se implementa el GES de artrosis. Otra debilidad del estudio es que la base de datos del GES no permite separar artrosis de cadera o de rodilla, localizaciones que pueden tener factores de riesgo diferentes.

En conclusión, la obesidad y el tipo de trabajo en las mujeres de mediana edad son factores de riesgo modificables para el desarrollo futuro de artrosis. Por lo tanto, sugerimos que las mujeres de mediana edad debieran tener estilos de vida más saludables y que se requiere la implementación de medidas ergonómicas destinadas a disminuir el riesgo de artrosis en la vejez.

Referencias

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020; 72 (2): 149-62.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/qs87> (Consultado el 16 diciembre de 2020).
3. Blümel JE, Carrillo-Larco RM, Vallejo MS, Chedraui P. Multimorbidity in a Cohort of Middle-Aged Women: Risk Factors and Disease Clustering. *Maturitas* 2020; 137: 45-9.
4. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens/> (Acceso el 20 de julio de 2021).
5. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Resultados de

- la Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Disponible en: <http://www.medicinadefamiliares.cl/Protocolos/encnacsalres.pdf>. Acceso 20 Julio 2021.
- Bilben N. Dolor Crónico en Chile. *RMCLC* 2019; 30 (6): 397-406.
 - Pacheco D, Vizcarra G, Castillo V, Fuentealba C, Alvarez M, Ballesteros F. Perfil de la consulta reumatológica. Comparación entre un policlínico de atención primaria vs uno de reumatología. *Revista Chilena de Reumatología* 1997; 13: 101.
 - Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59 (3): 134-38.
 - Spahn G, Schiele R, Hofmann GO, Schiltenswolf M, Grifka J, Vaitlet T, et al. The prevalence of radiological osteoarthritis in relation to age, gender, birth-year cohort, and ethnic origins. *Z Orthop Unfall* 2011; 149 (2): 145-52.
 - Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (4): 507-15.
 - Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann. Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761-65.
 - Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21 (1): 16-21.
 - Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (1): 9-19.
 - He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)* 2020; 9 (8): 194. doi: 10.3390/biology9080194.
 - Cuperus N, Vliet Vlieland TP, Mahler EA, Kersten CC, Hoogeboom TJ, van den Ende CH. The clinical burden of generalized osteoarthritis represented by self-reported health-related quality of life and activity limitations: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (5): 871-7.
 - Kearns B, Ara R, Young T, Relton C. Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions - cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1009. doi: 10.1186/1471-2458-13-1009.
 - Stout AC, Barbe MF, Eaton CB, Amin M, Al-Eid F, Price LL, et al. Inflammation and glucose homeostasis are associated with specific structural features among adults without knee osteoarthritis: a cross-sectional study from the osteoarthritis initiative. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19 (1): 1. doi: 10.1186/s12891-017-1921-6.
 - Loyola-Sanchez A, Richardson J, Pelaez-Ballestas I, Alvarez-Nemegyei J, Lavis JN, Wilson M, et al. The impact of arthritis on the physical function of a rural Maya-Yucateco community and factors associated with its prevalence: a cross sectional, community-based study. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(Suppl): 125-34.
 - Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34 (1): 59-64.
 - Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (9): 1659-64.
 - Kontio T, Heliövaara M, Viikari-Juntura E, Solovieva S. To what extent is severe osteoarthritis preventable? Occupational and non-occupational risk factors for knee and hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (12): 3869-77.
 - Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2020; 28 (2):182-88.
 - Lachance L, Sowers MF, Jamadar D, Hochberg M. The natural history of emergent osteoarthritis of the knee in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10 (11): 849-54.
 - Batsis JA, Zbehlik AJ, Scherer EA, Barre LK, Bartels SJ. Normal Weight with Central Obesity, Physical Activity, and Functional Decline: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Am. Geriatr Soc*. 2015; 63 (8): 1552-60.
 - Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (8): 1233-41.
 - Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (1): 24-33.
 - Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991; 34 (5): 505-14.

28. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29 (8): 1039-49.
29. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Eight edition, Boston: Cengage Learning 2016; 827.
30. Collett D. *Modelling Survival data in medical research*. Third edition, Boca de Ratón, Taylor & Francis Group. 2015.
31. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81 (3): 515-26.
32. Royston P. Tools for checking calibration of a Cox model in external validation: Prediction of population-averaged survival curves based on risk groups. *Stata Journal* 2015; 15 (1): 275-91.
33. Newson R. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *Stata Journal* 2010; 10 (3): 339-58.
34. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (5): 944-50.
35. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, Encuesta nacional de Salud 2016-2017. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_Primeros_resultadospdf (Consultado el 19 de diciembre de 2020).
36. Canetti EFD, Schram B, Orr RM, Knapik J, Pope R. Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A systematic review and meta-analysis. *Appl Ergon* 2020; 86: 103097. doi: 10.1016/j.apergo.2020.103097.