

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FRACTURAS
POR FRAGILIDAD**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR D. CARLOS PEDRO GARCÍA CUYÁS
DIRIGIDA POR EL DR. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ Y
EL DR. JOSE MARÍA LIMÍÑANA CAÑAL**

EL DIRECTOR

EL DIRECTOR

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, diciembre de 2013

A mis padres, que me dieron la vida.

A Teresa, que comparte mi vida.

A Carlos, que prolonga mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Manuel Sosa Henríquez por haber aceptado la dirección de éste trabajo y su dedicación incondicional, reconociéndole como la única persona capaz de impulsar este logro en mi carrera académica.

Al Profesor Dr. José María Limiñana Cañal, por su amistad y ánimo para poder llevar a cabo este proyecto.

A D. Juan Pablo Jiménez Jiménez por su colaboración, disponibilidad y labor como ilustrador en el documento de la tesis.

A todos aquellos que me han apoyado en el desarrollo de este trabajo.

A las pacientes que amablemente fueron protagonistas de éste estudio.

Finalmente, el agradecimiento más profundo para mi familia por el cariño y confianza que me ha brindado.

ÍNDICE

	Página
I.- INTRODUCCIÓN	1
1. Fundamento	3
2. La Osteoporosis. Definición	5
3. Fisiopatología	10
4. Epidemiología	20
4.1 Epidemiología de la Osteoporosis	20
4.2 Epidemiología de las Fracturas	23
4.2.1 Fractura vertebral	26
4.2.2 Fractura de tercio proximal de fémur	29
4.2.3. Fractura de tercio distal de cubito y radio	32
4.2.4. Factores de riesgo de fracturas	34
5. Manifestaciones Clínicas	35
6. Diagnóstico	39
6.1 Identificación del paciente de riesgo	40
6.1.1 Datos de laboratorio	41
6.1.2 Escalas de medida de riesgo de baja masa ósea	42
6.1.3 Escalas de riesgo de fractura osteoporótica	44
6.1.4 Cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica	47
6.2 Diagnóstico por imagen	49
6.2.1 Radiología convencional	49

	Página
6.2.2 Densitometría	50
6.3 Diagnóstico diferencial	57
II.- OBJETIVOS	59
III.- MATERIAL Y MÉTODO	63
1. Diseño del estudio	65
2. Participantes	65
3. Instrumentos	66
4. Procedimiento	66
4.1 Captación y seguimiento	66
4.2 Variables	68
4.3 Análisis Estadístico	70
5. Consideraciones Éticas	73
IV.- RESULTADOS	75
1. Características clínicas y socioculturales de las pacientes con y sin fractura de las consultas de la UMO y COT	77
2. Resultados de las características antropométricas basales de las pacientes con y sin fractura	81
3. Resultados de los estilos de vida de las pacientes con y sin fractura	82

	Página
4. Comparación de resultados sobre el nivel socioeconómico de las pacientes con y sin fractura	84
5. Resultados sobre los antecedentes personales patológicos de las pacientes con y sin fractura	84
6. Resultados sobre los antecedentes personales con otras patologías de las pacientes con y sin fractura	85
7. Resultados sobre la historia ginecológica de las mujeres con y sin fractura (variables categóricas)	86
8. Resultados sobre la historia ginecológica de las mujeres con y sin fractura (variables numéricas)	88
9. Resultados de los parámetros en la analítica general, urea, creatinina y ácido úrico (función renal), de las pacientes con y sin fractura	88
10. Resultados de los parámetros en la analítica general de los lípidos de las pacientes con y sin fractura	90
11. Resultados de los parámetros bioquímicos de remodelación ósea de las pacientes con y sin fractura	91
12. Resultados de los parámetros de metabolismo mineral de las pacientes con y sin fractura	91
13. Resultados del tipo de fractura que presentan las pacientes	92
14. Comparación del tipo de tensión arterial de los grupos de pacientes controles y casos	93
15. Resultados sobre las hormonas calciotropas de las pacientes con y sin fractura	94

	Página
16.Resultados sobre los niveles de Vitamina D de las pacientes con y sin fractura	95
17.Resultados sobre los valores densitométricos de las pacientes con y sin fractura ajustados por la edad	95
18.Resultados sobre los valores del T-score de las pacientes con y sin fractura	96
19.Clasificación de las pacientes, según los resultados de la DXA	98
20.Diagnóstico de OP densitométrico en función del lugar anatómico de medición	100
21.Resultados de los valores del TAC de las pacientes con y sin fractura, ajustados por la edad	100
22.Resultados de la correlación entre determinaciones de DMO obtenidas por TAC y DXA	102
23.Resultados obtenidos al calcular las Curvas ROC	103
V.- DISCUSIÓN	105
VI.- CONCLUSIONES	121
VII.- BIBLIOGRAFÍA	125
VIII.- ANEXOS	159

	Página
Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de OP según la OMS	7
Tabla 1.2 Clasificación de la OP	8
Tabla 1.3 Factores de riesgo para una masa ósea baja	14
Tabla 1.4 Prevalencia de osteopenia y OP en población femenina española	21
Tabla 1.5 Factores de riesgo de fractura osteoporótica	35
Tabla 1.6 Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de OP	43
Tabla 1.7 Factores de riesgo incluidos en la Escala Black	46
Tabla 1.8 Escala de Riesgo de predicción de fractura	46
Tabla 1.9 Factores clínicos incluidos en la herramienta FRAX®	48
Tabla 1.10 Datos DMO columna	52
Tabla 1.11 Datos seguimiento de DMO columna	53
Tabla 1.12 Datos DMO cadera	54
Tabla 1.13 Datos seguimiento de DMO cadera	55

	Página
Tabla 4.1 Descriptiva de la edad en la primera consulta por grupos de estudio	79
Tabla 4.2 Características antropométricas basales	81
Tabla 4.3 Estilos de vida	83
Tabla 4.4 Hábitat y nivel socioeconómico por grupos de estudio	84
Tabla 4.5 Antecedentes personales patológicos	85
Tabla 4.6 Otras patologías	85
Tabla 4.7 Historia ginecológica (variables categóricas)	86
Tabla 4.8 Historia ginecológica (variables numéricas)	88
Tabla 4.9 Analítica general de sangre	88
Tabla 4.10 Descripción de la distribución de la creatinina en sangre en ambos grupos de estudio	89
Tabla 4.11 Analítica general. Lípidos séricos	91
Tabla 4.12 Marcadores bioquímicos de remodelación ósea	91
Tabla 4.13 Metabolismo mineral óseo. Valores séricos	92
Tabla 4.14 Distribución de las fracturas	92
Tabla 4.15 Tensión arterial	94
Tabla 4.16 Hipertensión arterial por grupos de estudio	94
Tabla 4.17 Hormonas calciotropas	94
Tabla 4.18 Prevalencia de hipovitaminosis	95
Tabla 4.19 Valores densitométricos ajustados por la edad	96
Tabla 4.20 T-score ajustados por la edad	96
Tabla 4.21 Descripción de la distribución del T-score L2-L4	97

	Página
Tabla 4.22 Clasificación de pacientes según DXA	99
Tabla 4.23 Diagnóstico de OP densitométrica en función del lugar anatómico de medición	100
Tabla 4.24 Valores del TAC ajustados por la edad	100
Tabla 4.25 Descripción de la distribución del TAC L3 entre ambos grupos de estudio	101
Tabla 4.26 Correlación entre DMO por TAC y DXA	103
Tabla 4.27 Sensibilidad y especificad obtenidos según los puntos de corte de la OMS y de la Curva ROC	103

	Página
Figura 1.1 Aspecto de la arquitectura tubular en un hueso normal (A) y otro con OP (B)	6
Figura 1.2 Principales células de remodelación ósea (osteoclasto-osteoblasto)	11
Figura 1.3 Caso clínico de paciente con FV osteoporótica. Rx AP/L	27
Figura 1.4 Caso clínico de paciente con FC osteoporótica. Rx AP	30
Figura 1.5 Caso clínico de paciente con fractura de colles. Rx AP L	33
Figura 1.6 Joroba de viuda	38
Figura 1.7 Densitómetro Óseo de Rx de doble energía (DEXA/DXA)	51
Figura 1.8 Caso Clínico DMO columna	52
Figura 1.9 Curva de DMO columna	52
Figura 1.10 Curva de seguimiento y control anual. Caso clínico DMO columna	53
Figura 1.11 Caso Clínico DXA cadera	54
Figura 1.12 Curva de DMO cadera	54
Figura 1.13 Curva de seguimiento y control anual. Caso clínico DMO cadera	55
Figura 1.14 Densitometría ósea por ultrasonidos	56

	Página
Figura 4.1 Distribución de la edad de todas las participantes estudiadas	77
Figura 4.2 Distribución de la edad en la primera consulta por grupos	78
Figura 4.3 Diagrama de caja para la variable edad por grupos de estudio	80
Figura 4.4 IMC según grupos de estudio	82
Figura 4.5 Consumo de alcohol por edad y grupos de estudio	83
Figura 4.6 Comparación entre los THS por grupos de estudio	87
Figura 4.7 Causa de la menopausia por grupos de estudio	87
Figura 4.8 Creatinina en sangre según grupos de estudio	90
Figura 4.9 Tipos de fractura según la edad	93
Figura 4.10 T-score L2 L4 según grupos de estudio	98
Figura 4.11 Clasificación de los pacientes según DXA	99
Figura 4.12 Valores del TAC L3 según grupos de estudio	102

ABREVIATURAS

ABONE	Age, Body Size, No Estrogen
ACO	Anticonceptivos Orales
AINE	Antiinflamatorios no esteroides
AP	Anteroposterior
AR	Artritis Reumatoide
AVD	Actividades de la Vida Diaria
CANDOO	Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia
CaSR	Sensores de calcio
CC AA	Comunidades Autónomas
CHUIMI	Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil
COT	Cirugía Ortopédica y Traumatología
CV	Calidad de Vida
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Densidad Mineral Ósea
DXA	Densitometría

EIQL	Electroinmunoquimioluminiscencia
EPOS	European Prospective Osteoporotic Study
EEUU	Estados Unidos
EVOS	European Vertebral Osteoporotic Study
FATR	Fosfatasa ácida, tartrato resistente
FC	Fractura de cadera
FRAVOS	Fractura vertebral osteoporótica y factores de riesgos asociados
FV	Fractura vertebral
G/A	Osteocalcina
HC	Historia Clínica
HUIGC	Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
HPTP	Hiperparatiroidismo primario
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
25 HCC	25 Hidroxivitamina D
IC	Intervalo de confianza

IOF	osteoporosis Foundation
IMC	Índice de Masa Corporal
L	Lateral
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MBRO	Marcadores bioquímicos de remodelación ósea
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	Instituto Nacional de Salud Americano
NOF	National Osteoporosis Foundation
NORA	National Osteoporosis Risk Assessment
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Osteoporosis
OR	ODD Ratio
ORACLE	Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate
ORAI	Osteoporosis Risk Assessment Instrument
OSIRIS	Osteoporosis Index of Risk
OS-T	Osteoporosis Self-assessment Tool

PTH	Hormona paratiroidea
RMN	Resonancia magnética nuclear
RR	Riesgo relativo
Rx	Radiografía
SEIOMM	Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral
SER	Sociedad Española de Reumatología
SCORE	Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation
TAC	Tomografía axial computadorizada
TES	Terapia Estrogénica Sustitutiva
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
ULPGC	Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
UMO	Unidad Metabólica Ósea

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Fundamento

La osteoporosis (OP) se define como una enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por la alteración de la resistencia ósea, lo que predispone a que la persona tenga un incremento del riesgo de fractura. Se considera como fractura por fragilidad a la provocada por traumatismos que serían insuficientes para fracturar el hueso normal, como puede ser una caída desde una altura correspondiente a una persona de pie o sentada, o incluso en ausencia de un traumatismo identificable. La resistencia ósea manifiesta la integración de la densidad ósea, determinada por el valor máximo de masa ósea y la magnitud de su pérdida y la calidad ósea, que depende de la arquitectura, el recambio óseo, la acumulación de microlesiones y la mineralización¹.

El problema fundamental de la OP, es precisamente la presencia de una mayor fragilidad ósea que va a condicionar un incremento en el riesgo de sufrir fracturas, e integra la pérdida de cantidad de masa ósea, con las alteraciones en la calidad del hueso. Es una enfermedad frecuente que afecta en España a 2 millones de mujeres y 800.000 varones. La padecen alrededor del 40% de las mujeres postmenopáusicas y, al menos, el 70% de las que tienen más de 70 años².

La OP es un proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva que muchos pacientes no sean diagnosticados en las fases tempranas de la enfermedad y poder ser tratados de forma precoz y efectiva. Así, en algunos estudios se ha comprobado que el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de OP³.

Por todo ello, la complicación más importante de la OP es la fractura, lo que quiere decir que nos encontramos frente a un tipo de pacientes que no sólo sufre

una patología que va en aumento con el envejecimiento de la población, sino que además tienen un gran riesgo de fracturas óseas que van a determinar otras que presentan complicaciones derivadas de la misma con graves consecuencias clínicas, produciendo en los pacientes que la sufren un aumento de la morbilidad, con un deterioro en la calidad de vida (CV), y un incremento de la mortalidad; todo ello genera un importante consumo de recursos sociosanitarios de todo tipo, incluso los costes que supone la atención de los pacientes después del periodo agudo de la fractura.

La repercusión socioeconómica de la OP es comparable a la de otras enfermedades crónicas que actualmente sufre la sociedad y por lo tanto representa un gran coste personal y social que aumentará en el futuro⁴. Así, la importancia de éste proceso radica en que en la actualidad la enfermedad sigue estando dentro de los procesos asintomáticos y poco tratados, incluso pacientes con fracturas osteoporóticas, siguen sin tratamiento.

Dado la frecuencia de la enfermedad, las fracturas que produce, sus consecuencias en lo relativo a la disminución de la supervivencia y el deterioro de la CV de quienes la padecen, la OP debe considerarse como un problema de salud pública y como tal, deberían tomarse medidas preventivas y terapéuticas eficaces, que nos permitan evitar el impacto que tiene en las personas las complicaciones de la misma.

Nuestro estudio va dirigido fundamentalmente a conocer los factores de riesgo relacionados con la aparición de fracturas por fragilidad en una población de mujeres canarias postmenopáusicas.

De ésta manera se pretende, por un lado, incluir programas de prevención de la OP y por otro disponer de medidas de diagnóstico y tratamiento de la OP que conduzcan a una menor tasa de fracturas asociadas.

2. La Osteoporosis. Definición

Con el aumento de la esperanza de vida de la población en general, toma más importancia las enfermedades y trastornos propios de la edad por encima de los 50 años. Entre ellas, las del sistema musculoesquelético, destacando la OP que aunque no suele causar la muerte, provocan incapacidad o invalidez, lo que conlleva un deterioro de la CV del paciente y un coste desproporcionadamente elevado del gasto sociosanitario. Siendo el envejecimiento y la menopausia la base de su etiopatogenia.

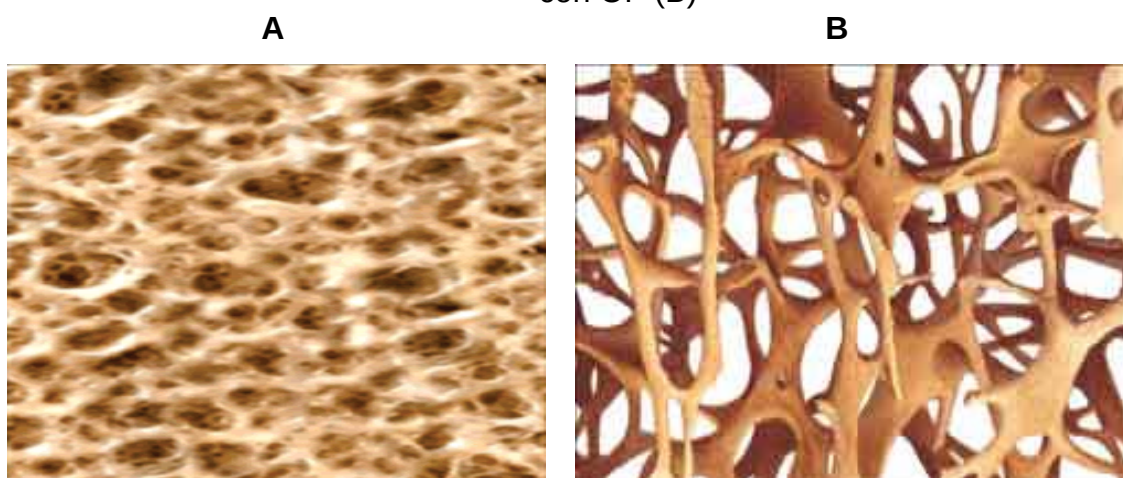
Los minerales fundamentales en la formación ósea del ser humano son el calcio y el fósforo, en situación normal esto se produce a lo largo del desarrollo que es cuando el cuerpo utiliza estos minerales para producir hueso. Éstos minerales, pueden ser reabsorbidos de nuevo en el organismo, cuando se va envejeciendo lo cual hace que el tejido óseo sea más débil paulatinamente con el paso de los años. Por todo ello, se sabe que la masa ósea de una persona va aumentando a lo largo de su vida hasta llegar a un "pico máximo" alrededor de los 30 ó 35 años y es a partir de esta edad cuando existe una progresiva pérdida de masa ósea.

En el adulto, el 7.6% del tejido óseo es renovado anualmente, cifra que es superior en el joven e inferior en el anciano. Este proceso se denomina remodelado óseo y permite que el esqueleto adulto conserve sus propiedades biomecánicas y asegura la homeostasis mineral.

La OP es reconocida como enfermedad específica desde épocas remotas, siendo descrita ya por Hipócrates. Sin embargo, es sólo en los años 50 cuando despierta gran interés por la elevada magnitud del problema a nivel poblacional y es definida por Fuller Albright como "demasiado poco hueso", concepto incompleto para su definición, ya que recoge sólo el aspecto cuantitativo de la enfermedad y sin tener en cuenta los aspectos cualitativos de la misma⁵.

En 1984, el Instituto Nacional de Salud Americano (NIH), define la OP como "una condición en la que la masa ósea disminuye incrementando la susceptibilidad de los huesos a sufrir fracturas"⁶. En la actualidad se acepta ésta definición de la OP, adaptada y publicada por la NIH en el año 2001, que la considera: "una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente incrementa el riesgo de fracturas¹ (*Figura 1.1*).

Figura 1.1. Aspecto de la arquitectura tubular en un hueso normal (A) y otro con OP (B)



Al relacionar esta enfermedad con los diferentes segmentos de edad, se insiste en concentrar la atención en la población de edad avanzada, ya que es en esta etapa de la vida cuando se produce la mayor parte de las fracturas, específicamente en las personas por encima de los 50 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la OP como el quinto problema de salud a nivel global, que la definen dos características fundamentales, la cantidad (densidad) de masa ósea; componente cuantitativo y el concepto resistencia-fragilidad ósea; componente cualitativo.

Hay que considerar que, en el transcurso de la historia de la OP, un paso fundamental fue la propuesta, por parte de un panel de expertos de la OMS en 1994⁷, de criterios diagnósticos de OP para el uso clínico basados en niveles o puntos de corte en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) y que

establece los criterios densitométricos para el diagnóstico. La ventaja de este criterio diagnóstico es que nos permite diagnosticar la OP antes de que se produzca ninguna fractura y por tanto podemos prevenirla. Los resultados generalmente se expresan en dos medidas, el T-score y el Z-score^{8,9}. El primero de éstos, compara los resultados obtenidos en el paciente, con la masa ósea ideal en relación a su edad, sexo, peso y talla; mientras que el Z-score compara los valores obtenidos en el paciente, con los de una población de referencia.

Los scores indican la cantidad de densidad mineral del hueso que varían del promedio. Resultados negativos indican menor densidad ósea, y resultados positivos mayor. En base al T-score de acuerdo a lo propuesto por la OMS, se consideran cuatro categorías de valores de DMO con desviaciones estándar (DE) en relación a la media de adultos jóvenes (*Tabla 1.1*): Masa ósea normal, cuando el T-score se encuentra entre valores que van desde +1 hasta -1 DE, Osteopenia, cuando el T-score se encuentra entre -1 y -2,5 DE, OP, cuando el T-score es igual o inferior a -2,5 DE y OP severa, cuando T-score es igual o inferior a -2,5 DE y el paciente tiene antecedentes de haber sufrido una o más fracturas osteoporóticas⁷.

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos de OP según la OMS

Valoración	Valor de DMO
Normal	T-score > - 1 DE
Osteopenia	T-score entre -1 y 2,5 DE
Osteoporosis	T-score < - 2,5 DE
Osteoporosis severa	T-score < - 2,5 DE y se asocia una o más fracturas osteoporóticas

Valor de DMO comparado con valor medio del adulto joven en términos de desviación estándar (DE)

Así mismo se ha recomendado utilizar estos mismos puntos de corte para la OP del varón¹⁰.

Actualmente existen técnicas capaces de medir con certeza la DMO y la posibilidad de desarrollar valores para establecer intervenciones antes de que se produzcan fracturas, esto se considera fundamental para identificar a los

personas que presentan OP y así poder evitar todas las complicaciones que produce ésta enfermedad. Todo ello, va a permitir diagnosticar la OP cuando en la Densitometría (DXA) se obtiene una puntuación T-score inferior a -2,5. Aunque esta definición sigue basándose exclusivamente en criterios cuantitativos.

La OP está considerada la enfermedad ósea metabólica más frecuente y segundo problema en cuanto a su importancia en el campo de la salud, tras las enfermedades cardiovasculares. En general, la OP, se clasifica en primaria y secundaria¹¹ (*Tabla 1.2*).

Tabla 1.2. Clasificación de la OP

OP Primaria	OP Postmenopáusica
	OP Senil
	OP Idiopática juvenil
	OP Primaria del varón
OP Secundaria	Enfermedad de Cushing
	Hipertiroidismo
	Hipogonadismo masculino
	Hipercalcemia idiopática
	Corticoterapia prolongada
	Embarazo
	Artritis reumatoide
	Anorexia nerviosa
	Hemocromatosis
	Osteogénesis imperfecta
	Tratamiento prolongado con anticonvulsivantes
	Síndrome de Marfan
	Mastocitosis sistémica
	Inmovilización prolongada
	Enfermedades hepáticas y digestivas crónicas
	Tabaquismo
	Alcoholismo crónico

La OP primaria puede producirse en ambos sexos y a cualquier edad pero con más frecuencia ocurre en mujeres después de la menopausia, éstas se clasifican en: Tipo I o postmenopáusicas y las de Tipo II, OP senil, las causadas por el envejecimiento. Las secundarias son las definidas como consecuencia de determinadas enfermedades o por efecto secundario de algunos medicamentos.

En las primarias se destaca una marcada actividad osteoclástica, mientras que en las secundarias existe fundamentalmente un defecto cuantitativo y cualitativo de los osteoblastos. Algunas clasificaciones incluyen entre las primarias las propias del varón ya que está más relacionada con el envejecimiento¹².

Además, se considera que la OP primaria más frecuente es la postmenopáusica que está ligada a dos condiciones fundamentalmente, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer el cese de la función ovárica y por consiguiente la reducción de estrógenos, se acompañan de una fase de pérdida ósea acelerada.

La OP secundaria se produce por causas muy diversas, distinguiéndose, entre ellas, las congénitas, las de origen farmacológico, las endocrinas, las secundarias a hepatopatías y neuropatías, también determinados hábitos de vida de las personas, como la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco, favorecen la aparición de OP.

Las llamadas OP idiopáticas forman un grupo aparte ya que son de origen desconocido. Estas OP no se relacionan con la edad y no tienen una causa clara.

Existe otro tipo de OP, la OP localizada que corresponde a aquellas en la que existe una disminución de la masa ósea generalmente por inmovilización prolongada, especialmente de alguna extremidad. Éste tipo de OP se asocia a disfunción autonómica o inflamación local (distrofia simpática refleja).

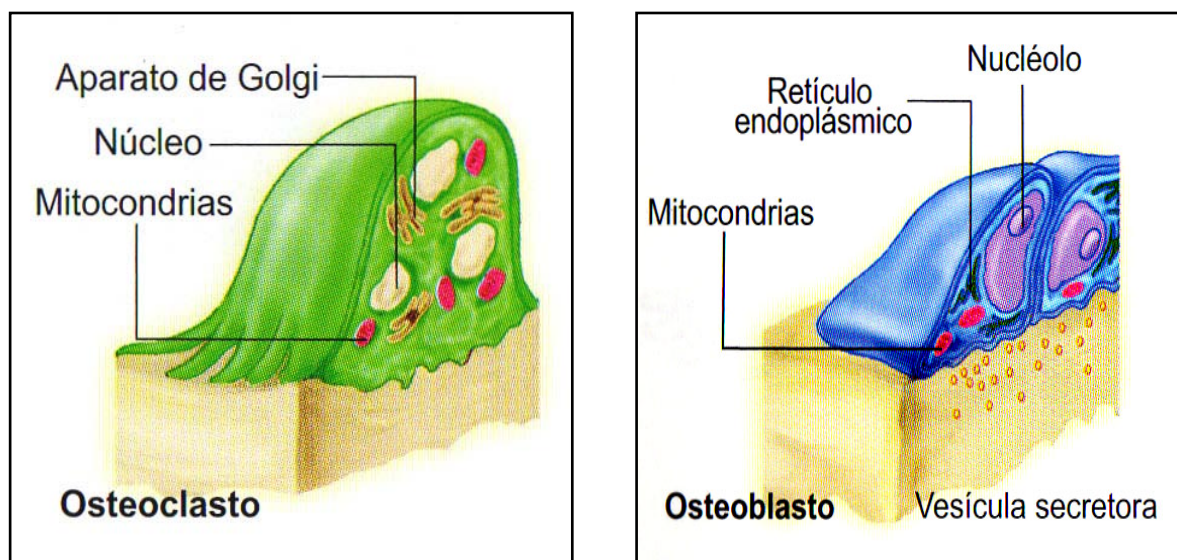
3. Fisiopatología¹³

El hueso es un tejido vivo que, al igual que los otros tejidos del cuerpo cambian con el paso del tiempo; tiene una función de soporte y capacidad de remodelación. De la misma manera que posee una característica propia del tejido óseo, la constante formación y destrucción del hueso a lo largo de toda la vida del ser humano. Este fenómeno es conocido como remodelado óseo.

La remodelación ósea es llevada a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea que consiste en un conjunto de células encargadas de destruir porciones mínimas de hueso, para ser sustituidas luego por hueso nuevo. Las funciones principales de éste remodelado óseo son, en primer lugar, el sustituir el tejido óseo viejo por tejido óseo joven, de ésta manera la resistencia del esqueleto aumenta frente a las fracturas y en segundo lugar, garantiza la disponibilidad del calcio, del fósforo o del magnesio, minerales que participan en el transporte del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo.

En el remodelado óseo participan diferentes tipos de células, pero principalmente son dos las que lo llevan a cabo, los osteoclastos, que son macrófagos especializados en la destrucción del hueso, lo que se denomina "resorción ósea" y los osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que son responsables de formar el hueso (*Figura 1.2*). Otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales son las encargadas de apoyar dicho proceso de remodelado¹⁴.

Figura 1.2. Principales células de remodelación ósea
(osteoclasto—osteoblasto)



Cuando se establece la OP, lo que ocurre es que se lleva a cabo una disfunción de las unidades de remodelado óseo que debido fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. En primer lugar la definida como el establecimiento de un "balance negativo" y en segundo lugar, la alteración debido al aumento del número de unidades de remodelación, lo que se ha denominado como "aumento del recambio óseo":

a. Balance negativo. Existe un balance óseo "cero" cuando el organismo del sujeto es joven debido a que la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que ha sido destruido previamente por los osteoclastos. No obstante cuando se llega aproximadamente a los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser inferior que la destruida producida por los osteoclastos. Toda ésta situación es definida como "balance negativo" y como consecuencia de ella se produce una disminución de la cantidad total de la misma. Por lo tanto, dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (edad de la persona), ésta pérdida puede dar lugar a valores de masa ósea que se califican

de osteoporóticos. Todo ello, lleva a la conclusión de que el balance negativo es una condición esencial para el desarrollo de OP.

Éste proceso, se debe fundamentalmente por el avance de la edad y a una disminución de la formación ósea, en el que se relaciona con un descenso en el número de osteoblastos, debido probablemente a una disminución de sus precursores y a una disminución de su diferenciación y de su supervivencia, así como en su actividad individual. En parte, a que también desciende en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento. De la misma manera que a veces contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, por un incremento de la actividad osteoclástica. Éste aumento se le atribuye, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse. Además, el aumento de actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento a un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar a lo que conoce como "aumento del recambio".

Así mismo, la disminución de la actividad de los osteoblastos, relacionada con la edad y el aumento de los osteoclastos guardan una relación directa con la disminución de los estrógenos. Posiblemente la disminución o falta de estas hormonas inhiben la actividad de formación y favorece la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

b. Aumento del recambio óseo. Las unidades de remodelación aumentan el número cuando se encuentran en balance negativo, lo que se produce un aumento del número de puntos del esqueleto de tal manera que se pierde masa ósea, lo que conlleva una aceleración de la pérdida ósea. De todas maneras, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle una pérdida de masa ósea, el factor que se presenta más responsable de dicha pérdida es el aumento del recambio. En la OP este factor juega el papel fundamental, se define como "osteoporosis de recambio alto".

Cuando la mujer llega a la menopausia, a la falta o ausencia de estrógenos, debido a ésta fase de la mujer, se produce un aumento del recambio lo constituye la menopausia. Debido a ello, se produce una aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, lo que se considera como la responsable de la "osteoporosis postmenopáusica". Por otro lado, en las personas de edad avanzada, éste aumento del recambio óseo puede ser debido al desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario condicionado tanto por una disminución de la función renal como por la disminución de los niveles séricos de Vitamina D¹⁵.

Además y debido a la heterogeneidad de la OP hay que tener en cuenta que en ocasiones esta presente la patología sin que esté aumentado el recambio óseo, ejemplo de ello es en la OP idiopática del varón, estas situaciones clínicas son bastante menos frecuentes¹⁶.

En cuanto a los factores de riesgo y dado las implicaciones que tiene la OP, tanto desde el punto de vista de la persona que la padece como las dimensiones que alcanza en materia socio-sanitaria, es necesario profundizar en el conocimiento de los mismos de esta enfermedad.

Entre todos los factores de riesgo en la aparición de una masa ósea baja, según estudios epidemiológico¹⁷⁻²⁰, se puede determinar dos grandes grupos, un primer grupo de factores denominados no modificables y un segundo grupo de factores modificables (*Tabla 1.3*).

Tabla 1.3. Factores de riesgo para masa ósea baja

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Edad	Actividad física escasa: sedentarismo
Sexo (mujer)	Dieta pobre en calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaquismo
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
Enfermedades endocrinas: Cusing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Delgadez (IMC <19 Kg/m ²)
Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide	Glucocorticoides
Enfermedades nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Enfermedades del aparato digestivo: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Enfermedades Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina
	Inhibidores de la bomba de protones

Los factores de riesgo no modificables se han descrito los siguientes:

Edad, con el paso de los años la masa ósea va teniendo una pérdida progresiva debido a los cambios que se producen en el organismo con el paso del tiempo, pasando de tener un aumento de masa ósea en las tres primeras décadas de la vida a una pérdida a partir de los 50 años, por la disminución de la función de soporte y la capacidad de remodelación del hueso¹³.

Sexo, las mujeres tienen mayor riesgo de OP, fundamentalmente, por el déficit de estrógenos que caracteriza la etapa de la menopausia, lo que ocasiona una pérdida más acelerada de masa ósea.

Genética, aunque no se ha demostrado que la OP sea hereditaria, se reconoce que si la madre de la paciente ha tenido fractura de cadera (FC) ha sido un factor de riesgo para padecer OP^{21,22}.

Menopausia, cuando la mujer comienza con la etapa de la menopausia, se genera una pérdida ósea acelerada y que se relaciona y considera responsable de esta situación el cese de la función ovárica, disminución de estrógenos en el organismo. Mientras dura ésta situación en la mujer, menopausia y postmenopausia, que suele durar alrededor de 8-10 años, se puede perder entre el 20 y el 30% y el 5-10% de masa ósea trabecular y cortical respectivamente.

Hipogonadismo, en el hombre es considerado otro factor de riesgo para una masa ósea baja, por lo general suele ser debido a cuatro causas fundamentalmente: una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, una hiperprolactinemia, síndromes genéticos, como el síndrome de Klinefelter o por que el paciente ha sido sometido a una castración quirúrgica o farmacológica²³.

Enfermedades Endocrinas: Como enfermedades endocrinas, dentro de éste grupo, se destaca la diabetes mellitus (DM) tipo 1, no estando la DM tipo 2, que con el paso de los años presentan una disminución progresiva de la masa ósea, lo que conduce a al paciente a una osteopenia²⁴.

En España la prevalencia de OP en pacientes con DM tipo 1 es superior al 20%, afectando al hueso cortical y trabecular. Como factores que expliquen que esto ocurra, están la hipercalciuria de la diuresis osmótica, el déficit de insulina y los depósitos de hemoglobina glucosilada²⁵.

Dentro de este mismo grupo de patologías se encuentra el exceso de glucocorticoides en el organismo como es el síndrome de Cushing (endógeno), de la misma manera que por administración de fármacos para el tratamiento de otras patologías que así lo requieran (exógeno).

De cualquiera de las dos formas de aumento de glucocorticoides en el paciente, endógena o exógena, produce un descenso de la masa ósea, lo que conlleva una activación de la reabsorción de hueso y una disminución en la formación del mismo²⁶.

Otra patología que destaca entre las enfermedades endocrinas es la hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH) o hiperparatiroidismo primario (HPTP) que produce afectación ósea, renal y de otras partes del organismo. Ésta patología tiene preferencia en el sexo femenino y normalmente a partir de la quinta década de la vida, por lo que tiene una prevalencia aproximada en mujeres posmenopáusicas del 2%. Es la causa más frecuente de hipercalcemia detectada en los pacientes ambulatorios, no produce ningún síntoma en la mayoría de los casos ($\geq 50\%$)²⁷⁻²⁹.

Aisladamente el paciente puede presentar dolor óseo y fracturas patológicas. Si se realizan pruebas radiológicas, son pocos los casos que aparecen hallazgos, por lo que el diagnóstico del HPTP se establece cuando existen niveles elevados de calcio y PTH activa o intacta en sangre, observándose unos niveles de fósforo inorgánico y magnesio en límites normales o bajos, así como la calciuria y fosfaturia suelen estar elevadas. Cuando existe hipovitaminosis D, los niveles de calcio pueden aparecer normales en el HPTP^{30,31}.

Otra de las enfermedades endocrinas es el hipertiroidismo, que en los pacientes que la padecen se produce un alto recambio óseo, con un balance a favor de la resorción, que desemboca en la OP³². De la misma manera que aquellos pacientes hipotiroideos que reciben tratamiento con PTH son candidatos a padecer OP.

Enfermedades Reumatológicas, como puede ser la artritis reumatoide, tienen un efecto sobre el pacientes que les predisponen a padecer OP. Por regla general existe en mujeres en edades relacionadas con la menopausia, soliendo estar acompañadas con dolor y que son tratadas frecuentemente con

glucocorticoides, así como inmunosupresores que influyen de forma negativa en el remodelado óseo^{33,34}.

Enfermedades Nutricionales, existen patologías como la mal nutrición y la anorexia nerviosa, que generan un insuficiente aporte de todos los nutrientes necesarios y que provocan un bajo peso corporal, con un IMC < 20 kg/m², lo que indica una baja masa ósea³⁵.

Enfermedades del Aparato Digestivo, el problema de las enfermedades del aparato digestivo en relación a la OP viene dado, principalmente, por problemas en la absorción del calcio y vitamina D en este tipo de pacientes, en los que puede existir un déficit de ésta vitamina en la dieta o una mala absorción de los nutrientes. Además cuando el paciente está sometido a tratamiento con corticoides, en éste caso por enfermedades digestivas, también influye en el remodelado óseo³⁶⁻³⁸.

Enfermedades Neoplásicas, como el mieloma que puede producir lesiones óseas únicas, o lesiones osteolíticas múltiples en las que el paciente presenta dolor en la espalda, por fracturas vertebrales o aplastamiento, debido a que la resorción ósea se desarrolla desde las primeras fases de la enfermedad. Éstos pacientes suelen presentar hipercalcemia en las fases avanzadas de la enfermedad, por el aumento de la actividad osteoclástica y la insuficiencia renal³⁹.

Entre los factores de riesgo modificables se destaca:

Actividad Física, que realiza la persona es un factor que tiene una relación directa con la masa ósea, así que hay que recomendar que el paciente se mantenga activo para lo que hay que tener en cuenta el tiempo libre y además, si trabaja, qué tipo de trabajo realiza. Éste parámetro se puede recoger clasificando el tipo de actividad física en grados de la misma desde sedentarismo a una actividad intensa.

Tipo de Dieta, que lleva el paciente y los nutrientes de la misma, tanto en vitaminas como minerales, que se relacionan íntimamente para el desarrollo de la OP, se hace referencia en la importancia del calcio y de la vitamina D en la salud del hueso, todo ello en informes realizados por la Comisión Europea sobre Osteoporosis en la Comunidad Europea: Acción para la Prevención⁴⁰.

En cuanto al calcio, considerado el mineral más presente en el esqueleto humano, en forma de cristales de hidroxapatita, que contiene el 99% del calcio corporal y el 80% del fósforo y agua; éstos elementos son fundamentales en la fortaleza de los huesos y por tanto de gran importancia en la OP⁴¹.

De la misma manera el calcio, debido a sus funciones metabólicas, es un nutriente muy importante para el funcionamiento del organismo, por lo que es básico mantener concentraciones en sangre en parámetros normales, estimándose los requerimientos diarios de calcio entre 1.000 y 1.200 mg. Así mismo su contribución a la homeostasis corporal, a la adecuada mineralización del osteoide y a mantener la densidad mineral y la calidad del hueso, es de gran importancia. Estas necesidades corporales para calcio se han establecido en base a los requerimientos dietéticos de calcio por el hueso, pero, también deben ser cubiertas las necesidades extracelulares e intracelulares del resto de los tejidos⁴². Con la edad se disminuyen los niveles de calcio en sangre, por lo que para prevenir ésta pérdida, es fundamental el aporte de éste mineral en los nutrientes.

Por todo ello existen informes específicos de distintas Sociedades Científicas que aseguran que el aporte adecuado de calcio en el transcurso de la vida de las personas, es muy importante para la salud⁴³⁻⁴⁵.

En relación a la importancia del calcio para el tratamiento preventivo o terapéutico de la OP, es considerado, junto con la vitamina D, fundamental su administración como suplemento en la dieta; así lo recoge la Sociedad Española

de Investigación Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 para la reducción de incidencia fracturas en las mujeres mayores de 65 años⁴⁶.

De la misma manera, la vitamina D en el organismo la aporta los rayos solares en un 90% y cerca de un 10% está entre los alimentos de la dieta de los pacientes o a partir de suplementos que se ingieran, lo que quiere decir que en la dieta normal sólo contiene pequeñas dosis de ésta vitamina. Pero su importancia también depende a que contribuye en la absorción intestinal de calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio lo es mediante alimentos o compuestos poco ionizables. El calcio y fósforo, son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta.

En el caso de un déficit en vitamina D en el organismo, se produce una disminución del 15% en la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuye el calcio sérico ionizado, lo que es determinado por los sensores de calcio (CaSR) de las glándulas paratiroides, resultando en un aumento de la expresión, síntesis y secreción de la PTH⁴⁷⁻⁴⁹, cuya función es conservar el calcio, aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo, y movilizándolo desde el hueso.

Por todo ello es necesario recomendar en la dieta de los pacientes suplementos de calcio y vitamina D y además de forma regular.

Tabaquismo, cafeína y abuso de Alcohol, que consume el paciente referido en estudios epidemiológicos y que se han podido identificar como factores de riesgo para la OP^{50,51}. En personas fumadoras se consideran factores de riesgos directos ya que produce una inhibición de la actividad osteoblástica y otros factores de riesgos indirectos identificados en que los fumadores son más delgados que los no fumadores. Así como el consumo elevado de café sugiere menor DMO. De la misma manera en cuanto al consumo de alcohol, en el caso de ser elevado (alcoholismo), es la causa más frecuente de OP secundaria en el varón y de fracturas osteoporóticas^{52,53}.

Por el contrario, existe estudios que concluyen que un consumo moderado de alcohol, en el caso de mujeres, puede tener un efecto beneficioso sobre el hueso, al disminuir el remodelado y las pérdidas óseas; pues presentan mejores resultados de DMO que las que son abstemias; de la misma manera que se destaca ésta particularidad más en mujeres postmenopáusicas que en las de edad reproductiva, pudiendo explicar esto el que podría existir una interacción entre el alcohol y los estrógenos⁵⁴.

Delgadez, cuando la persona está por debajo del peso que le corresponde, lo que indica un IMC $<19 \text{ Kg/m}^2$, puede hacer pensar en una masa ósea baja, éste valor antropométrico puede también valorar cuando es una pérdida de peso en relación al peso en la edad de adulto joven.

Fármacos, consumidos por otras patologías son además factores de riesgo para una masa ósea baja y entre los que se destacan los glucocorticoides, se han descrito como la causa más frecuente de OP secundaria⁵⁵, produciendo también atrofia muscular con pérdida de fuerza y resistencia, lo que incrementa el riesgo de caídas; de la misma manera aquellos tratamientos con anticonvulsivantes, sales de litio, heparina, vitamina A. También se ha descrito que afecta a la masa ósea la sobredosificación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Así, cuando los pacientes consumen inmunosupresores, éstos pueden favorecer el desarrollo de OP⁵⁶. En cambio se considera como protector de la masa ósea el consumo de tiazidas⁵⁷.

4. Epidemiología

4.1 Epidemiología de la Osteoporosis

En cuanto a la prevalencia de la OP, según los criterios de la OMS, en 1995 Melton y cols. en un estudio realizado que incluye mujeres de raza blanca y mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales, columna, cadera o muñeca, y del 30% cuando se mide

en todas ellas⁵⁸. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años⁵⁹. Según los datos del estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), en varones mayores de 50 años la prevalencia de OP es de un 8%⁶⁰.

Aproximadamente existen 2 millones de mujeres y 800.000 varones que presentan OP en España, en un estudio de Díaz-Curiel y cols⁶¹, en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de OP en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%), siendo ésta prevalencia inferior a la de los países del norte de Europa (*Tabla 1.4*).

Tabla 1.4. Prevalencia de osteopenia y OP en población femenina española

Edad		Columna lumbar (%)	Cuello de fémur (%)
20-44 años	Osteopenia	13,08	12,56
	Osteoporosis	0,34	0,17
	Normal	86,57	87,09
45-49 años	Osteopenia	31,90	26,72
	Osteoporosis	4,31	0,00
	Normal	63,79	73,28
50-59 años	Osteopenia	41,99	38,96
	Osteoporosis	9,09	1,30
	Normal	48,92	59,74
60-69 años	Osteopenia	50	51,43
	Osteoporosis	24,29	5,71
	Normal	25,71	42,86
70-80 años	Osteopenia	39,39	57,58
	Osteoporosis	40	24,24
	Normal	20,61	18,18

Díaz-Curiel y cols⁶¹

En cuanto a los varones y en relación a la prevalencia, los estudios indican que es del 8,1% en mayores de 50 años⁶² que asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años⁶³. La OP del varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticado en la población general. Se caracteriza por presentar una morbilidad más elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de OP secundaria. Así, en varones menores de 70 años con OP, entre un 40% y 60% presentan OP secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

Como se ha hecho referencia anteriormente, el problema fundamental de la OP en el paciente que sufre la enfermedad, es la mayor fragilidad ósea que condiciona un riesgo de sufrir fracturas. Ésta predisposición a las fracturas, es lo que ha hecho que durante muchas décadas se dediquen grandes esfuerzos para conocer la etiopatogenia de la enfermedad y sus factores de riesgos.

En éste sentido, numerosos estudios muestran que la disminución de una DE de DMO, frente a la media de una población ajustada para edad y sexo, incrementa el riesgo de fractura entre el 50% y un 160%, riesgo relativo: 1,5-2,6, dependiendo de la zona de medida y la fractura evaluada⁶⁴. No obstante, los valores de DMO no son el único determinante del riesgo de fractura.

La alta prevalencia de la OP, su carácter crónico y progresivo y su elevada morbilidad hacen necesario que pongamos en marcha actuaciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento. En éste sentido, se está investigando la base genética de la OP, partiendo de que la masa ósea esta supeditada al control de ciertos genes, por lo que una exploración genética podría ayudarnos a la detección de pacientes con riesgo de fractura osteoporótica⁶⁵.

4.2 Epidemiología de las Fracturas

Las fracturas óseas se producen cuando las fuerzas aplicadas sobre el hueso superan su capacidad de resistencia, produciéndose de esta manera un fallo estructural del mismo.

En el transcurso de la vida, existen dos etapas del individuo que marcan la frecuencia del tipo de fracturas óseas, una primera etapa en la edad de la adolescencia y juventud, y una segunda etapa cuando se alcanza la vejez. En la primera etapa suelen ser traumáticas, predominan las fracturas de los huesos largos y afectan más a varones. En la segunda etapa las fracturas son más frecuentes en las mujeres, se producen con mínimo traumatismo y predominan la localización en vértebras, caderas y muñeca. Siendo éstas últimas las responsables de una de las consecuencias de padecer OP⁶⁶.

Cuando se produce un traumatismo en un hueso osteoporótico ocasiona una fractura osteoporótica que ocurre en un hueso que tiene previamente afectada su resistencia, suele ser un traumatismo banal o de baja energía. Los pacientes que sufren fractura por OP, deben considerarse que se encuentran en la última fase de la enfermedad.

Las fracturas osteoporóticas son aquellas localizadas en zonas de baja DMO que ocurren tras una caída. La presencia de fracturas por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la CV en varones y mujeres⁶⁷.

Con respecto a la CV, la OMS en 1994 la define como "la percepción del individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, estándares y preocupaciones", en éste sentido numerosos estudios han demostrado que los pacientes con fragilidad ósea presentan un deterioro de la misma⁶⁸⁻⁷⁵, medidas por instrumentos generales y específicos, donde las escalas de las diferentes dimensiones presentan menor puntuación en los cuestionarios

de CV. Todo ello debido al dolor asociado, la discapacidad que provocan, ocasionando un aumento de la depresión y dependencia.

Ésta disminución de la CV tiene un importante coste social individual en las fracturas osteoporóticas. En un reciente estudio realizado de cohorte “Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia” (CANDOO), la CV está notablemente disminuida a pesar del tratamiento, cuando se aplicó el Mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire⁷⁶.

Las fracturas osteoporóticas se presentan en múltiples zonas del cuerpo, pero se consideran típicamente osteoporóticas las fracturas localizadas en las vértebras, en la cadera o extremidad proximal del fémur, antebrazo y en la extremidad distal del radio (fractura de Colles). Las consecuencias de las mismas ocasiona un problema sanitario de gran magnitud por la repercusión que conlleva, no sólo en la salud y CV de los pacientes, sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas.

La fractura osteoporótica, calculada en datos relativos al año 2000 en todo el mundo, alcanzó la cifra de 9 millones de fracturas, de las que más de la mitad correspondieron a Europa y Estados Unidos (EEUU), con la siguiente distribución: en cadera, 1,6 millones; en antebrazo 1,7 millones; y vertebrales clínicas (sintomáticas) 1,4 millones⁷⁴. Con proyección de futuro de los datos actuales se supone que las fracturas irán en aumento en las próximas décadas⁷⁷. En nuestro país no constan datos concretos sobre el número de fracturas, pero se supone que pueden llegar a 100.000 fracturas osteoporóticas por año. Así mismo se sabe que la fractura más frecuente en mujeres mayores de 50 años es la fractura vertebral (FV), con una incidencia en España de 9,85/1.000 personas-año. Le sigue en frecuencia la fractura de Colles con una incidencia de 4,28/1.000 personas-año y, en tercer lugar, la fractura de cadera (FC) con 3,06/1.000 personas-año⁷⁸.

En general la OP ha sido evaluada midiendo la DMO, que guarda una correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único parámetro

que predice el riesgo de fractura ya que también son importantes otros factores como la edad, que aumenta con el paso de los años, el sexo (mas frecuente en mujeres), la raza (mayor en blancas caucásicas), las diferencias geográficas (mayor en los países del norte de Europa) y las enfermedades concomitantes. En la actualidad, para decidir cuando iniciar el tratamiento para la OP, se evalúa no solo la DMO, si no, también el riesgo absoluto de fractura individualizado a 5-10 años, incorporando factores de riesgo independientes de la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol y otros⁷⁹.

Por causas poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por FC y FV es el doble en varones que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Además, después de una fractura de bajo traumatismo, el riesgo relativo de otra fractura también es mayor en los varones (ODD Ratio (OR): 3,4; 95% de intervalo de confianza (IC): 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; 95% IC: 1,7-2,25) y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una FC es menor en varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%)⁸⁰⁻⁸³. Algunos autores defienden que la mayor prevalencia de comorbilidades y la menor asistencia terapéutica observada en los varones con fractura por fragilidad podría justificar, en parte, este exceso de morbimortalidad.

La OP produce problemas graves al paciente y a la familia, y como consecuencia a la comunidad en general. Éstas consecuencias incluyen aspectos físicos, psicosociales y económicos, lo que implica un notable impacto en general a la población. En un estudio^{84,85} efectuado en nuestro país, en la Isla de Gran Canaria, durante 5 años, se observó que el 90% de los pacientes que sufrían una FC provenían de sus domicilios, pero en el momento de su alta menos de la mitad volvían a ellos, siendo remitidos a centros de rehabilitación y de crónicos. Además de la elevada morbilidad, las fracturas osteoporóticas, tanto las vertebrales como las de cadera, producen una notable mortalidad. Al año de haberse producido la FC, han fallecido el 30% de los pacientes y, a los dos años, cerca del 40%. La FV

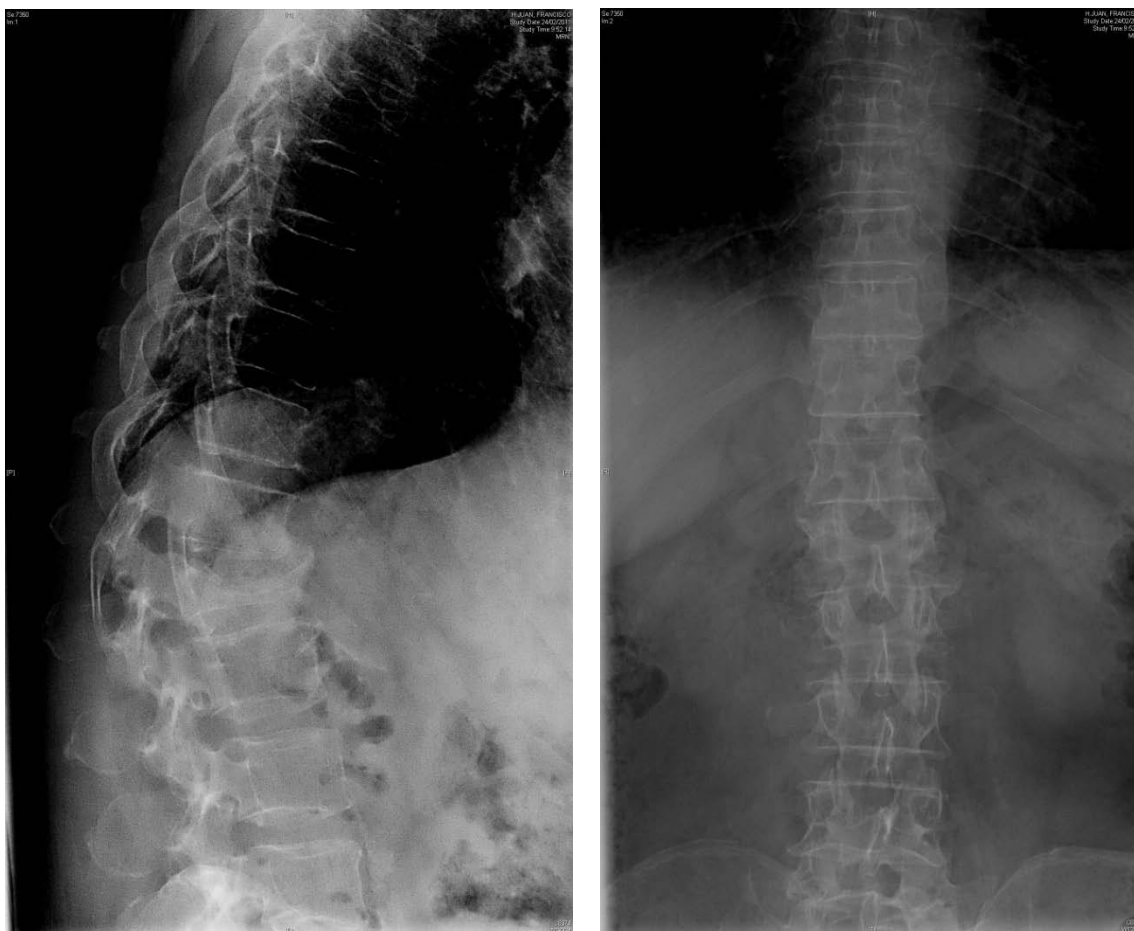
y la FC es un problema para la mujer, sobre todo entre los 70 y 80 años, mientras que la fractura de Colles afecta a la mujer, sobre todo entre los 50 y 70 años.

4.2.1 Fractura vertebral

La FV es la más frecuente en pacientes con OP, habitualmente cursa de forma asintomática, como signo referido por la paciente la pérdida de estatura; aunque lo habitual es que presente dolor, localizado en la zona donde se produjo la fractura, con irradiación radicular y a veces acompañado de contractura muscular. En la FV es frecuente que su mecanismo de producción sea por pequeñas contracciones bruscas e intensas de la musculatura de la espalda, el dolor de espalda que presenta la paciente tiene un carácter mecánico, empeorando con la bipedestación y mejorando con el reposo. Se suele atribuir a otras enfermedades o incluso a la edad de quien la padece, sólo se puede diagnosticar a partir de la exploración y por métodos de imagen, generalmente con una radiografía (Rx) convencional anteroposterior (AP) y lateral (L) de columna lumbar y dorsal^{86,87}, en la que se buscará una pérdida de altura vertebral global, o en tercio anterior, medio o posterior con respecto a la vértebra adyacente. El tramo vertebral afectado con mayor frecuencia es de D4 a L3, siendo los puntos de máxima incidencia D9-D12-L3 (*Figura 1.3*).

La prevalencia de la FV es difícil de establecer, pero existe entre un 20% y 25% de las mujeres mayores de 50 años que presenta una FV secundaria a OP según datos de estudios europeos. Las FV rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad⁸⁸⁻⁹⁰. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres⁹¹. Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las FC, y solo un tercio de las FV requieren tratamiento médica.

Figura 1.3. Caso clínico de paciente con FV osteoporótica. Rx AP-L



En estudios en población europea como el European Prospective Osteoporotic Study (EPOS) y European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS), a los 75-79 años de edad, la incidencia de FV es de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones^{92,93}. Después de una deformidad vertebral existe un aumento de 7-10 veces para nuevas deformidades vertebrales y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una FC incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5 y este aumenta con el número de deformidades vertebrales⁹³⁻⁹⁶.

En España resultados obtenidos en el estudio “Fractura vertebral osteoporótica y factores de riesgo asociados” (FRAVOS) en una población de Valencia, concluyen que la prevalencia de la FV en la mujer por encima de los 50 años es de 21,4%, que se incrementa hasta el 46,3% en las mayores de 75 años⁹⁷.

Como se hace referencia anteriormente, la FV suele producir dolor de espalda que en la fase aguda puede ir acompañado de contractura muscular antiálgica, provocando raquialgias intensa entre el 30-80% de los casos y que suele ceder en un periodo de 2 semanas a 3 meses. A menudo este dolor se vuelve crónico que empeora con bipedestación prolongada y mejora con el decúbito.

En un estudio cooperativo multicéntrico realizado en España, en mujeres postmenopáusicas que acudían a la consulta externa de Medicina Interna por dolor crónico de espalda, se observó que existía al menos una FV no diagnosticada previamente en el 15,8% de las mismas⁹⁸. Por otra parte, puede observarse también, la pérdida de estatura y el desarrollo de cifosis dorsal⁹⁹. En el estudio anteriormente mencionado, las mujeres con FV tenían un promedio de 3 cm menos de estatura que las mujeres del grupo control, sin fracturas.

En cuanto a la prevalencia en España de FV se estima entre el 17% y el 23% en mujeres mayores de 50 años y algo menos en varones de la misma edad⁸⁷.

Cuando se ha sufrido una FV existe un aumento de 7-10 veces para sufrir nuevas FV y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una FC incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, aumentando éste con el número de deformidades vertebrales⁹⁴⁻⁹⁶.

En el estudio realizado por Lindsay et al, concluyeron que el 20% de los pacientes que tienen una FV, sufren una nueva fractura de estas características al cabo de 1 año¹⁰⁰.

4.2.2 Fractura de la extremidad proximal del fémur

La fractura de la extremidad proximal del fémur, conocida también como FC, constituye la complicación clínica más grave de la OP¹⁰¹, condicionando un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad de los pacientes que la sufren¹⁰²⁻¹⁰⁴.

A partir de los 50 años, se asume que la FC se debe casi exclusivamente a la OP, una vez se haya descartado fracturas patológicas, asociadas a neoplasias. Éste tipo de fractura tiene influencia estacional con mayor incidencia en el invierno y se produce principalmente por una caída en el interior del domicilio familiar, posiblemente al trasladarse de un lugar a otro de la casa, en donde se une, a las peores condiciones lumínicas, una reducción de los reflejos neuromusculares por la edad. Prácticamente todas las FC ingresan en los hospitales, y allí son mayoritariamente intervenidas quirúrgicamente, en un 80% de los casos¹⁰⁵.

En este tipo de pacientes, en la exploración clínica nos encontraremos con una impotencia funcional de la extremidad inferior afecta, dolor, tumefacción y deformidad del miembro afectado, con un acortamiento y rotación externa de dicha extremidad. El estudio radiográfico de pelvis del paciente confirmaría el diagnóstico de la FC (*Figura 1.4*).

Figura 1.4. Caso clínico de paciente con FC. Rx AP



Los costes económicos que generan en los hospitales españoles estos pacientes se estiman en aproximadamente 9.936 euros por ingreso relacionado con esta patología¹⁰⁶. A todo ello hay que sumar otros gastos a partir del cambio de estilo de vida que tienen los pacientes después de la FC y sus familiares. Por lo que la cuantía total de éstas fracturas es difícil de cifrar.

La incidencia de la FC es muy variada dependiendo de la población que se estudia, así en Europa, la proporción de FC varía hasta en 7 veces entre diferentes países. España es considerada zona de moderada incidencia¹⁰⁷, mientras que en Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y EE.UU. la incidencia es elevada¹⁰⁸. En nuestro país la incidencia anual es muy variable, y oscila entre 301/100.000 y 897/100.000 pacientes mayores de 65 años¹⁰⁹.

Datos extraídos de un estudio retrospectivo, realizado en España, que valoró 13.195 FC se aprecia un predominio del sexo femenino (74%) con una edad media de $80,7 \pm 8,4$ años. La incidencia media fue de $6,94 \pm 0,44$ FC por cada

1.000 habitantes y año. El estudio prospectivo de este mismo trabajo encontró una prevalencia mensual de $0,60 \pm 0,04$ fracturas por 1.000 habitantes con un 74% de mujeres y una edad media de $81,4 \pm 8,1$ años. Los autores concluyen que la prevalencia media en 2003 fue de 7,20 fracturas por 1.000 habitantes de los que un tercio habían sufrido ya una FC previa y sólo el 18% habían recibido tratamiento médico para la OP previamente¹¹⁰.

El 50% de los pacientes con FC se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continua posterior a la fractura. En cuanto al sexo, las FC son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1 y en cuanto a la edad, es más frecuente entre los 75 y 80 años. Aumentando con la edad e incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 y de 3.000/100.000 en mayores de 85 años¹¹¹.

Por otro lado, los pacientes con FC están asociados a altas tasas de morbilidad y mortalidad¹¹²⁻¹¹⁶, de tal manera que el 25% de los que la sufren fallecen dentro del primer año de la misma, resultando el incremento de la edad en los varones¹¹⁷. No obstante las cifras difieren según las poblaciones estudiadas pero oscilan entre un 12% y un 40%^{85,118,119}.

En un trabajo reciente realizado por el Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC) sobre las características epidemiológicas de los casos de FC en dicha isla durante el periodo 2007-2011, en el se reclutó a total de 2.222 casos de FC, 1.593 (71,7%) mujeres y 629 (28,3%) hombres; la relación mujer/hombre fue de 2,53. En cuanto a la edad, la media fue de 79 años siendo significativamente superior en las mujeres que en los hombres. La incidencia anual global fue de 150 casos/100.000 habitantes ≥ 50 años, siendo en las mujeres más del doble que en los hombres. La estación del año en que se produce la FC es más frecuente en los meses de invierno (29,7%), un 7,5% más de las que ocurrieron durante los meses de verano (22,2%)¹²⁰.

Los pacientes que sufren FC, una vez tratadas convenientemente en cada caso, su capacidad funcional queda limitada de un 30% a un 70% y sólo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura, lo hacen 6 meses después⁶⁶. Así mismo el pronóstico va a depender también de la capacidad funcional previa a la fractura, todo ello conlleva a un deterioro de la CV, generando repercusiones familiares graves por la dependencia física y psíquica del paciente.

Entre las fracturas osteoporóticas, la FC es la que más repercusiones tiene en el seno familiar, que en muchos casos es necesario el traslado a centros de crónicos por la imposibilidad de ser asumido por los familiares sus cuidados.

Algunos autores estiman que para el año 2050 por aumento del envejecimiento de la población, la incidencia de FC será del 310% en varones y el 240% en mujeres^{121,122}.

4.2.3 Fractura de tercio distal de cubito y radio

La fractura de tercio distal de cubito y radio o fractura de Colles, tienen una incidencia distinta a las FV y FC. El mecanismo de producción de la fractura de Colles se caracteriza por la tendencia que tiene el individuo al sufrir caídas, que responde como acto natural a defenderse apoyando las manos antes de caer y la fragilidad ósea condiciona la aparición de la fractura.

Este tipo de fractura es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, con una relación mujer-varón de 4 a 1. Se considera que en las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad, lo que se relaciona con una alteración de los reflejos neuromusculares causados por el envejecimiento y por una tendencia a sufrir caídas cuyo impacto se pretende amortiguar de modo automático con los brazos extendidos (*Figura 1.5*). En estas

fracturas, solo se requiere hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de FC^{123,124}.

Figura 1.5. Caso clínico de paciente con fractura de colles. Rx AP y L



Los datos con respecto a la incidencia de éste tipo de fracturas son escasos, en el Reino Unido el riesgo de fractura a lo largo de la vida en mujeres de 50 años es del 16,6%, mientras que a los 70 años ese riesgo cae al 10,4%. La incidencia en varones es significativamente más baja y no se altera excesivamente con la edad, siendo el riesgo durante el resto de la vida del 2,9% a los 50 años y del 1,4% a los 70 años¹²⁵.

Aunque la fractura de Colles es la que menos deteriora al paciente con fractura osteoporótica, la evaluación normal una vez tratada podría recuperarse por completo, aunque más de la mitad de las pacientes siguen refiriendo dolor crónico con determinados movimientos de prensión o bien quedan con cierto grado de deformidad que puede llegar a ser muy molesto e incluso puede producir

incapacidad si afecta la extremidad dominante, limitando las AVD como escribir o cocinar.

4.2.4 Factores de riesgo de fracturas

Los factores de riesgo que identifican qué paciente va a sufrir una fractura osteoporótica son múltiples, realmente es la suma de una serie de factores, unos con más peso que otros, los que van a identificar a la población en riesgo.

En cuanto al cómo se desarrolla la OP, no cabe duda que la edad es el factor de riesgo más importante ya que la probabilidad de sufrir algún tipo de fractura osteoporótica aumenta de forma exponencial a partir de los 50 años, y entre ellos la mujer en la peri y postmenopausia, es el grupo poblacional más susceptible^{126,127}.

Otro de los factores de riesgo importante que influye en el desarrollo de fracturas por fragilidad ósea es la DMO baja como más predictivo, normalmente es el responsable del 70% de la fragilidad ósea. Sin embargo existen otros, independientes de la DMO, probablemente relacionados con la calidad ósea.

Se debe tener en cuenta que en el desarrollo de la fractura participa el mecanismo relacionado con el impacto mecánico de las caídas. Cada uno de estos factores interaccionan en cada individuo de forma distinta y compleja. En este sentido y a modo de resumen se recogen los principales factores de riesgo según la guía de práctica clínica de la SEIOMM¹²⁸ (*Tabla 1.5*). Clasificándose en Riesgo Elevado, cuando el riesgo relativo (RR) es >2 y Riesgo Moderado, cuando el RR es >1 y <2 .

Tabla 1.5. Factores de riesgo de fractura osteoporótica

Tipos de Factores	Riesgo Elevado (RR>2)	Riesgo Moderado (RR>1 y <2)
Mixtos: Asociados a DMO + componente independiente	Edad avanzada Antecedentes personales de fractura osteoporótica Antecedente materno de fractura de cadera Bajo peso* Glucocorticoides** Elevado remodelado óseo	Diabetes Mellitus Tabaquismo
Asociados a DMO baja	Hipogonadismo en varón. Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Anticomiciales Malabsorción	Sexo femenino Menopausia preco*** Amenorrea Artritis reumatoide Hipertiroidismo Déficit de vitamina D Baja ingesta de calcio****

* Índice de masa corporal (IMC) <20 Kg/m²

** Período superior a 3 meses y más de 7,5 mg prednisona/día

*** Antes de 45 años

**** Inferior a 500-850 mg/día.

5. Manifestaciones Clínicas.

La OP es una enfermedad que en si misma no produce dolor ni ningún tipo de sintomatología. En esta enfermedad, la clínica viene condicionada, en la mayoría de los casos, por las fracturas. No es correcto atribuir a la OP dolor músculo-esquelético en cualquiera de sus manifestaciones como molestias articulares, artralgias y mialgias, dolores generalizados de todo el esqueleto, ..., etc^{129,130}. De la misma manera que no existe ninguna relación clínica entre la OP y la de artrosis o la fibromialgia; en caso de que exista coincidencia de estos procesos en un paciente, se fundamenta en la casualidad.

Como se hace referencia anteriormente, el diagnóstico temprano de la enfermedad es un elemento crucial para el control de la propia enfermedad y sus consecuencias, por lo que se debe llevar a cabo, una recogida de datos clínicos y una exploración de la paciente, elementos básicos que nos ayuden a detectar necesidades individuales de cada pacientes, ya sean medidas preventivas, tratamiento o bien nuevas determinaciones diagnósticas que ayuden a concretar el diagnóstico:

Historia Clínica (HC). La cumplimentación de la HC, como en la mayoría de las anamnesis, habrá que recoger factores epidemiológicos, como edad, sexo, raza, antecedentes personales, antecedentes médicos y quirúrgicos, antecedentes familiares, tratamientos farmacológicos y aspectos nutricionales, entre otros.

Así mismo, en los antecedentes personales, habrá que recabar información sobre secuelas, como la existencia de fracturas previas y si éstas han sido intervenidas quirúrgicamente, si han tenido repercusiones funcionales y si se ha modificado la CV del paciente tras la cirugía. Así mismo, hay que conocer otros datos sobre enfermedades como la artrosis, el alcoholismo, las endocrinopatías, las nefropatías, la enfermedad de Parkinson, enfermedad reumática, entre otras.

En cuanto al género del paciente y su HC, cuando son hombres habrá que buscar alteraciones en la actividad sexual que aparece en formas secundarias de hipogonadismo y en las mujeres realizar una historia ginecológica que recoja la fecha de menarquia, edad de menopausia y si fue de forma natural, química o quirúrgica, número de embarazos y abortos, lactancia materna, trastornos menstruales y si ha recibido THS.

Otro aspecto importante para la HC son los hábitos de vida no saludables, como el tabaco, la ingesta de alcohol, la ausencia de práctica de ejercicio físico o sedentarismo, el tipo de trabajo y hábitos nutricionales, conociendo las cantidades de ingesta de vitaminas y minerales en la dieta.

En relación a la historia de otros tratamientos que lleva la paciente, fármacos consumidos habitualmente, especialmente si pertenecen al grupo de glucocorticoides, AINE, hormonas tiroideas, anticonvulsivantes, sedantes, hipnóticos o antineoplásicos.

Exploración Física. Se buscará si existen alteraciones anatómicas de la enfermedad. De la misma manera que es importante detectar puntos de dolor o zonas de contractura en la espalda en el caso de sospecha de fracturas. La movilidad raquídea suele estar limitada y es dolorosa; así como al percutir la zona dolorosa raquídea se podrá conocer el nivel vertebral de la fractura.

La disminución de la talla es fundamental para conocer una de las manifestaciones físicas de la OP, por lo que la medida de la talla del paciente es otro dato a tener en cuenta en la exploración, debiéndose realizar de pie con los talones juntos a 45° e inspiración forzada máxima. Esta talla podrá compararse con la estatura real o la talla a los 25 años que corresponde a la envergadura de los brazos. Este registro, permite realizar seguimientos al paciente, de manera que la pérdida de más de 3 cm de talla sería indicarnos la posibilidad de que exista una fractura vertebral que podría ser asintomática, como en la mayoría de los casos.

Éste parámetro junto con la talla, va a permitir conocer el IMC, un dato de la exploración física de gran utilidad para la persona con sospecha de OP.

La información, tanto clínica como exploratoria, registrada en la HC del paciente debe completar además otros aspectos como la situación cardiovascular, neurológica o estado mental, en busca de otras patologías concomitantes o asociadas.

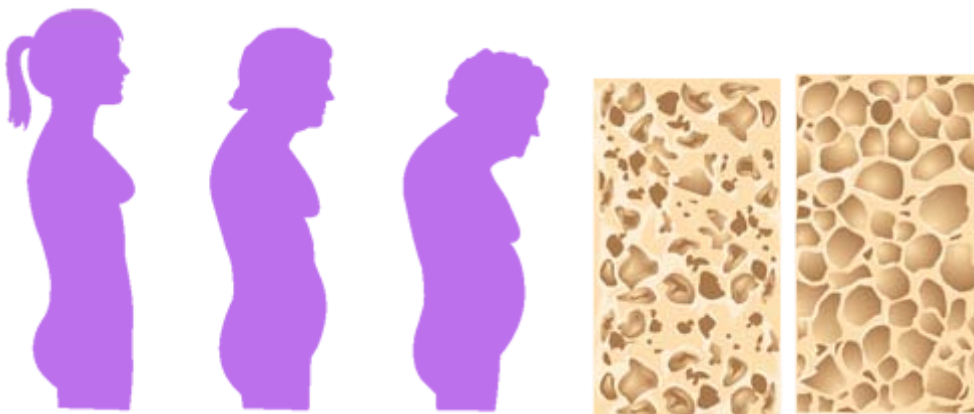
Hay que resaltar que las manifestaciones clínicas de los pacientes con OP están relacionadas con el dolor, las deformidades, las fracturas, la incapacidad y las alteraciones psicológicas, pero, en conjunto, todas están relacionadas con la

principal complicación, las fracturas. Siendo la clínica de estas fracturas la misma que las fracturas de localización no osteoporóticas¹³¹.

La fractura por fragilidad constituye la principal, si no la única, complicación clínica de la OP¹³². Si bien es cierto que puede observarse cualquier fractura, casi con la excepción del cráneo, debido a que la disminución de masa ósea es un proceso generalizado del esqueleto, por lo que casi todas las fracturas que se producen en el anciano son debidas a la OP. Esto incluye fracturas distal del fémur, tibia, costillas, pelvis y húmero, entre otras.

Los dolores tienen localización variada, concentrándose más en las regiones de la espalda, caderas, muñeca y segmentos proximales de los brazos. La OP vertebral produce dolor agudo o crónico de tipo mecánico, insidioso y con irradiación de forma de “cinturón”. En la zona vertebral, las deformidades suelen ser la consecuencia de los aplastamientos, que condicionan la aparición de una cifosis dorsal y una lordosis cervical y lumbar, conocida popularmente como “joroba del anciano” o “joroba de viuda”, produciendo una disminución de la talla de los pacientes por el acortamiento del segmento proximal del cuerpo. La pérdida de altura puede llegar a ser de hasta 5 cm. (*Figura 1.6*), lo que origina además una disminución del eje horizontal de la mirada de quien padece la enfermedad.

Figura 1.6. Joroba de viuda



Todo ello, produce una disminución de la actividad funcional, con limitación del tiempo en el que pueden permanecer sentados o de pie, y en los casos avanzados existe una dificultad importante para llevar a cabo las AVD. De la misma manera que si existen deformidades importantes, disminuye la capacidad vital pulmonar.

Pueden surgir alteraciones de tipo psicológico, destacando el miedo a sufrir nuevas fracturas, así como la preocupación por el aspecto externo alterado por las deformidades de las propias fracturas.

6. Diagnóstico

El diagnóstico de la OP, en la mayoría de los casos se hace de manera tardía y cuando ya ha padecido alguna fractura el paciente, de ahí el interés constante de poder ser diagnosticada a tiempo la enfermedad y así poder predecir el riesgo de fractura del paciente.

Para poder llegar a un diagnóstico correcto de OP, en primer lugar, hay que precisar la evaluación de los factores de riesgo obtenidas en la HC y posteriormente completar los datos obtenidos con los distintos métodos de pruebas complementarias específicas como herramientas útiles para el diagnóstico.

Los métodos de diagnóstico por imagen, los Rx convencionales y la DXA, facilitan el diagnóstico rápido y exacto de la enfermedad. Aunque hay que destacar que la Rx convencional es el método más específico una vez sufrida la fractura, teniendo escasa validez para el diagnóstico de la OP, ya que los signos de OP aparecen cuando ya existe una pérdida importante de masa ósea, existiendo además la subjetividad de la interpretación. Así mismo los datos de la HC de interés del paciente como: sexo, edad, antecedentes personales y familias con fracturas, tratamientos prolongados con medicamentos que reducen la masa

ósea como los corticoides y enfermedades con riesgo de OP. De igual manera se analizará la intensidad de dolor y localización.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, nos podemos encontrar con alteración de parámetros como el de la vitamina D, hormona tiroidea y marcadores bioquímicos de remodelado ósea¹³³.

6.1 Identificación del paciente de riesgo¹³⁴

En el ser humano la masa ósea va aumentando desde la infancia y la adolescencia hasta alcanzar su pico más alto de masa ósea, alrededor de la 3ª década de la vida. Posteriormente se inicia una pérdida que puede ser acelerada por diferentes factores predisponentes o de riesgo. Así mismo hay que tener en cuenta que cada población tiene un perfil de riesgo diferente, por lo que es aconsejable que se valore previamente las variables de riesgo sensibles de estudiar.

Hoy en día uno de los grandes retos ante la OP es conocer a los pacientes con riesgo de OP y así poder aplicar la prevención de esta patología, por lo que es fundamental plantearnos como objetivo identificar al paciente de riesgo antes de que se produzca la fractura osteoporótica, esto nos permitiría realizar una buena gestión de los recursos sanitarios, tanto desde el punto de vista de las pruebas diagnósticas como del tratamiento terapéutico para la OP, así podríamos centrarnos en la población de riesgo con fragilidad ósea.

En cuanto al tratamiento de ésta patología, se estima que sólo el 18% de los pacientes que padecen OP en España tiene tratamiento, y sólo el 26% de los pacientes ingresados por FC sale del ingreso hospitalario con tratamiento adecuado¹¹⁰. Por lo que debemos conocer en qué momento de la historia de la enfermedad el riesgo global del paciente es relevante para iniciar el tratamiento adecuado, para cada caso. Además se sabe que no siempre se cumple que en valores de DMO, sujetos que tienen criterios de OP no padecen fracturas y por lo

contrario, pacientes que teniendo fracturas no tienen criterios osteoporóticos; por lo que hay que integrar criterios que nos aporte información de otros factores de riesgo, entre los que se encuentran la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo¹³⁵.

No obstante, no todos estos factores tienen la misma fuerza predictora de fractura y destacan por su importancia clínica los antecedentes personales o familiares de fracturas¹³⁶⁻¹³⁹.

6.1.1 Datos de laboratorio

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda la determinación de parámetros analíticos, que aunque no son por si mismos determinantes para el diagnóstico de OP, sí ayudan como complemento a otras determinaciones y su relación con la OP¹⁴⁰. Entre ellas se destaca:

Analítica general: Hemograma, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y de baja densidad (HDL, LDL).

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea: fosfatasa ácida, tartrato resistente (FATR).

Parámetro de metabolismo mineral: proteinograma, calcio y fosforo, y fosfatasa alcalina en sangre.

Determinación de hormonas calciotropas: parathormona (PTH), 25-hidroxivitaminaD (25-HCC), hormona tiroestimulante (TSH).

6.1.2 Escalas de medida de riesgo de baja masa ósea

Debido a la importancia y repercusión, que está teniendo la OP en la atención y gasto sanitario de la población con éste problema de salud, cada vez se ha hecho más necesario identificar a la población de riesgo, con el fin de tomar medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

En éste sentido, para valorar el riesgo de osteopenia o de OP existen distintos instrumentos y escalas de medida específicas que agrupan los distintos factores asociados a la OP, la limitación más importante, en algunos casos, es la falta de validación y generalización para todas las poblaciones. Entre las más utilizadas destacamos: NOF¹³⁵ (National Osteoporosis Foundation), SCORE¹⁴¹ (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), ORAI¹⁴² (Osteoporosis Risk Assessment Instrument), ABONE¹⁴³ (Age, Body Size, No Estrogen), OST-T^{144,145} (Osteoporosis Self-assessment Tool), ORACLE (Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate) y OSIRIS (Osteoporosis index of Risk)¹⁴⁶ (*Tabla 1.6*).

Tabla 1.6. Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de OP

Escala	Punto de corte seleccionado	Factores de riesgo. Puntuación
NOF (National Osteoporosis Foundation) ¹³⁵	≥ 1	Un punto por cada uno: edad ≥ 65 , IMC < 22 Kg/m ² , H ^a familiar y personal de fractura, tabaquismo.
SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) ¹⁴¹	≥ 6	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), + 1er dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (en número entero)
ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) ¹⁴²	≥ 9	Edad: ≥ 75 : +15, 65-75: +9, 55-65: +5. Peso < 60 Kg: +9. NO THS: +2
ABONE (Age, Body Size, No Estrogen) ¹⁴³	≥ 2	Un punto por: edad > 65 , peso $< 63,5$ Kg. NO THS o ACO
OS-T (Osteoporosis Self-assessment Tool) ^{144,145}	Riesgo medio (≥ 9) o alto (> 20)	Edad (años) – peso (Kg)
ORACLE (Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate)	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS (Osteoporosis index of Risk) ¹⁴⁶	≥ 1	Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: Kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frax de baja energía/-2

IMC: Índice de Masa Corporal. AR: Artritis Reumatoide. Frx: Fractura. OP: Osteoporosis. THS: Terapia Hormonal Sustitutiva. TES: Terapia Estrogénica Sustitutiva. ACO: Anticonceptivos Orales.

De estas escalas, cabe destacar los cuestionarios validados de **Test ORAI**¹⁴² con 3 ítems y el **Test Score**¹⁴¹ de 6 ítems, siendo las de mayor especificidad y sensibilidad. Así mismo, la **NOF**¹³⁵ también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores: edad ≥ 65 años, IMC < 22 kg/m², historia personal o familiar de fractura osteoporótica y tabaquismo. Por otro lado, el **test ORAI**¹⁴² utiliza la edad, el peso y el uso de terapia hormonal sustitutiva para valorar el riesgo de presencia de OP, para la indicación de la medida de la masa ósea, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1% (valor predictivo positivo 32,5%). El **test SCORE**¹⁴¹ tiene publicada una sensibilidad del 90% y una

especificidad del 32% (valor predictivo positivo 64%), aunque es menos específico en población de más edad. En cuanto a la sensibilidad y especificidad de la **escala de la NOF**¹³⁵ es de 92% y 21%, respectivamente. Otra escala, la **OST-T**^{144,145}, ha sido valorada en varones americanos, mostrando una sensibilidad y especificidad de 93% y 66% para un punto de corte de 4. Otras escalas de riesgo de OP desarrolladas son: **OSIRIS**¹⁴⁶ (edad, peso corporal, uso de terapia hormonal sustitutiva y fracturas previas de bajo impacto), que clasifica a las pacientes en bajo riesgo (que no precisan mayor evaluación actual), riesgo medio (que deben ser evaluadas inmediatamente) y riesgo alto (que deberían iniciar inmediatamente tratamiento), y el proyecto **ORACLE**, que combina los valores de ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos.

6.1.3 Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

El que una paciente esté diagnosticada de OP no significa que en el futuro vaya a tener una fractura, igual que hacíamos referencia que una DXA normal no garantiza no desarrollarla, existiendo otros factores de riesgo como las caídas, entre otros.

Los factores de riesgo han sido objeto de estudio en los últimos años, con el fin de conocer la medida de los riesgos que tiene una paciente de padecer fracturas osteoporóticas, al respecto Cummings et al¹⁴⁷, estudió a 9.516 mujeres ≥ 65 años, de las cuales se identificaron 14 factores de riesgo para la FC: edad > 80 años, antecedente de FC de la madre, haber tenido alguna fractura a partir de los 50 años, estado de salud malo o regular, hipertiroidismo, uso habitual de benzodiacepinas o antiepilépticos, peso actual < 25 años, altura a los 25 años > 168 cm, ingesta de más de 2 tazas de café diarias, bipedestación menor de 4 horas al día, no caminar, incapacidad para levantarse de la silla sin usar los brazos, percepción visual de profundidad en el cuartil inferior, sensibilidad discriminativa en el cuartil inferior, pulso en reposo por encima de 80 pulsaciones por minuto.

En este estudio el RR de tener FC por cada disminución de 1 DE en la DMO del calcáneo fue de 1,6. Con 5 o más factores aumentó el riesgo de fractura (2% anual) más que con 0 a 2 (0,5% anual) para iguales resultados de DMO en el calcáneo.

Por otro lado, en EEUU se realizó el estudio NORA¹⁴⁸ (National Osteoporosis Risk Assessment), sobre mujeres posmenopáusicas, aproximadamente 200.000 mujeres tras valorar su DMO basal y la incidencia de fracturas durante un año. De los factores de riesgo estudiados concluyeron que las fracturas se asociaban con: la edad, el bajo peso, los años de menopausia, la historia personal y familiar de fracturas, el tabaquismo, la procedencia asiática o hispánica y el uso de corticoides. Así mismo como factores protectores se determinaron: el IMC corporal más elevada, la procedencia africana, la utilización de estrógenos o diuréticos, el ejercicio y el consumo de alcohol.

La elaboración de una escala de riesgo de predicción de fractura en los 5 años siguientes, ha sido ratificada a partir de los resultados de dos estudios (SOF y EPIDOS)^{147,149}, en los que se ha identificado a la población de más riesgo de FC, FV y no vertebrales.

Esta escala, de factores de riesgo de fractura, denominada Escala Black¹⁵⁰, es una de las herramientas que están disponibles para la predicción de riesgo de fractura, consta de 6 factores, con una puntuación cada uno de ellos y los resultados de la densitometría (*Tablas 1.7 y 1.8*), su aplicación sólo es válida en mujeres mayores de 65 años y no se conoce actualmente la validez de la prueba como estrategia de cribado poblacional.

Tabla 1.7. Factores de riesgo incluidos en la Escala Black¹⁵⁰

- | |
|--|
| 1. Edad avanzada |
| 2. Antecedentes de fractura después de los 50 años |
| 3. Fractura de cadera materna después de los 50 años |
| 4. Peso inferior a 57 kg |
| 5. Fumadora actual |
| 6. Deterioro de la función física |
| 7. DMO de cadera baja. |

Tabla 1.8. Escala de Riesgo de predicción de fractura

	Puntos
1. ¿Cuál es su edad actual?	
< 65 años	0
65-69	1
70-74	2
75-79	3
80-84	4
> 85	5
2. ¿Ha presentado fractura después de los 50 años?	
Sí	1
No	0
3. ¿Se fracturó su madre la cadera con más de 50 años?	
Sí	1
No	0
4. ¿Pesa 57 kg o menos?	
Sí	1
No	0
5. ¿Fuma actualmente?	
Sí	1
No	0
6. ¿Necesita los brazos para levantarse de la silla?	
Sí	1
No	0
7. Resultado de la DMO de cadera total (T-score)	
T-score > -1	0
T-score entre -1 y 1	1
T-score entre -1 y -2	2
T-score entre -2 y -2,5	3
T-score < -2,5	4

El punto de corte por encima de 4, sin considerar la densidad mineral ósea (DMO), o de 6 considerándola, establece el criterio de intervención.

Dadas las características de los estudios en los que se basan estos índices, sólo son aplicables en mujeres mayores de 65 años.

Tomada de Black DM¹⁵⁰. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12: 519-28.

6.1.4 Cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica

Con el fin de tener más información que el uso de la DMO aislada que informa de sólo una parte del riesgo de fractura, de origen multifactorial, es preciso, para tomar decisiones clínicas, conocer el riesgo absoluto de fractura que tiene el paciente en los próximos años. Para ello en la actualidad se utilizan dos modelos o herramientas de cálculo del riesgo FRAX® y QFRACTURE®.

Estas herramientas de cálculo son un claro avance en el reconocimiento del riesgo absoluto de fractura osteoporótica como factor clave para guiar a médicos especialistas en la toma de decisiones ya que facilita el diagnóstico y permite adecuar las necesidades de pruebas complementarias o la indicación de tratamiento farmacológico en cada caso.

Índice de FRAX®

Ésta herramienta para el cálculo de riesgo absoluto de fractura osteoporótica ha sido propuesto por el equipo de expertos en enfermedades metabólicas óseas de la OMS, denominada FRAX®, que incluye una serie de parámetros clínicos además de la DMO para la evaluación del riesgo de fractura a 10 años¹⁵¹. El cálculo se hace mediante un algoritmo que incluye la DMO y una serie de factores clínicos de factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países, entre los que se encuentra España (*Tabla 1.9*). Los factores clínicos más fuertes, además de la DMO, son la edad, los antecedentes personales de fractura, los antecedentes familiares, el consumo de corticoides y la existencia de artritis reumatoide.

Desde el punto de vista práctico y terapéutico, es más útil el enfoque del paciente según su riesgo de fractura que el más simplista de ver la OP solo en términos desintométricos.

Tabla 1.9. Factores clínicos incluidos en la herramienta FRAX®

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> o Edad o Sexo o Peso o Estatura o Fractura previa o Padres con fractura de cadera o Fumador activo o Toma de glucocorticoides o Artritis reumatoide o Osteoporosis secundaria o Consumo de alcohol excesivo o DMO de cuello femoral, que matiza el resultado global de las otras variables |
|---|

El FRAX® mide la probabilidad de tener una fractura para alguna de las cuatro principales fracturas osteoporóticas, que son la FC, de muñeca, del tercio proximal del húmero y las FV. La región del fémur recibe una atención especial, con evaluación individualizada, debido a su importancia clínica y por la mayor calidad de los datos epidemiológicos.

Uno de los inconvenientes que tiene el FRAX® es que no tiene en cuenta si el paciente tiene riesgo de caídas o si ya las ha tenido^{152,153}.

Índice de QFRACTURE®

Éste segundo modelo o índice para el cálculo de la estimación del riesgo individual de FC a 5 o 10 años¹⁵⁴, fue publicado por profesores de estadística de la Universidad de Nottingham, desarrollado en el ámbito del área de Atención Primaria de Inglaterra y Gales. Incluye un mayor número de antecedentes médicos y no usa la DMO, el estudio se desarrolla a partir de los datos de 357

consultorios de atención primaria en Inglaterra y Gales generó un modelo validado en otros 178 consultorios¹⁵⁴.

Tanto este algoritmo como el previo permiten calcular el riesgo absoluto a 10 años en ambos sexos aunque mientras que *QFRACTURE*® es válido entre los 30 y 85 años, *FRAX*® lo es para 40-90 años. *FRAX*® incluye en el modelo las fracturas de húmero junto a las de cadera, vertebral o radial distal que incluye *QFRACTURE*®

QFRACTURE® ha sido desarrollado y validado en una única población representativa y muy amplia procedente de atención primaria, estando pendiente ser validado para otras poblaciones, especialmente fuera del Reino Unido, mientras que *FRAX*® se ha generado y validado a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales.

6.2 Diagnóstico por imagen

6.2.1 Radiología convencional

Cuando los pacientes manifiestan tener dolor toraco-lumbares, deformidad cifótica y reducción progresiva de la talla, se debe solicitar una radiografía convencional AP y L de columna dorsal y lumbar suelen ser útiles para el diagnóstico de fracturas aplastamiento vertebral. La Rx simple no es suficiente para el diagnóstico de OP, ya que se necesita al menos una pérdida del 30% de la masa ósea para poder detectar alteraciones en la imagen. Se puede conocer la forma de los cuerpos vertebrales, como también la masa ósea por contraste de densidades en relación con las partes blandas que la circundan.

La Rx es la técnica más específica para la fractura osteoporótica, no teniendo la misma validez con respecto al diagnóstico de OP previo a la fractura, debido a que las imágenes de osteopenia aparecen cuando ya existe una gran pérdida de masa ósea.

Los hallazgos se aprecian fundamentalmente en la columna vertebral, donde el descenso de la DMO y la porosis se traducen en radiolucencia de las vértebras que, sin embargo, evidencian unos contornos más nítidos. En fases avanzadas se observan deformidades de los somas de “cola de pescado” en el segmento lumbar y en “cuña” en el torácico. También aparecen “vértebras planas” cuando se produce un aplastamiento uniforme y completo. En los huesos largos se hace muy notable el adelgazamiento de las corticales, así como la desaparición de los sistemas trabeculares (índice de Singh)¹⁵⁵.

6.2.2 Densitometría

La DXA es el método más utilizado actualmente, es una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral del hueso, es decir, su contenido en calcio, por medio de los Rx. A partir de los años 90 cuando la OMS estableció los criterios densitométricos para el diagnóstico de la OP, se consideró ésta técnica decisiva para ello. Posteriormente, se ha estudiado que forma parte, sin ser definitiva, y de gran ayuda para el diagnóstico de la patología. Así se puede decir que constituye la principal herramienta diagnóstica utilizada en la OP con la que se hace una estimación de la resistencia ósea y poder predecir el riesgo de fractura. En la actualidad se sigue considerando la técnica más valiosa para determinar la densidad ósea ofreciendo grandes ventajas, requiere una mínima exposición a las radiaciones, tiene un margen de error bajo, no es costosa y sus hallazgos son de excelente valor predictivo del riesgo de fracturas.

El sistema más usado es el DEXA/DXA (densitómetro de rayos x de doble energía), el cual se aplica en los segmentos lumbar y femoral. En la DXA se considera con índice la T-score que compara la DMO respecto a la medida de la población adulta joven del mismo sexo. Consiste en escanear la columna y la cadera.

En cada área esquelética se evalúa el tipo de hueso predominante. En columna lumbar se evalúa el hueso trabecular o esponjoso, en el esqueleto total

se evalúa el hueso cortical o compacto. Una vez obtenida la densidad del área estudiada se compara el resultado con curvas de valores normales según edad, sexo, raza y área geográfica del paciente.

La tecnología del densitómetro se basa en un exclusivo diseño de Explorer, similar a la tomografía axial computadorizada (TAC), utiliza un conjunto multidetector asociado con una geometría de adquisición de FAM BEAM real. El diseño de FAM BEAM, permite la realización de mediciones de energía dual rápidas de la densidad de los huesos. Junto con el multidetector Explorer realiza una exploración mediante un único barrido obteniendo una mayor calidad de imagen y una precisión incomparable (*Figura 1.7*).

Figura 1.7. Densitómetro Óseo de Rx de doble energía (DEXA/DXA)



El valor de la DMO es un indicador clave para conocer el estado del esqueleto del individuo, así mismo nos permite conocer la evolución del estado óseo a través de las exploraciones sucesivas de DMO en las distintas estructuras óseas, principalmente en la columna (*Figura 1.8, Figura 1.9, Tabla 1.10, Figura 1.10 y*

Tabla 1.11) y en la cadera y su histórico. (Figura 1.11, Figura 1.12, Tabla 1.12, Figura 1.13 y Tabla 1.13). Estos valores se expresan en g/cm^2 , en base a los cuales se obtienen los coeficientes de utilidad para el diagnóstico: T-score y Z-score.

Figura 1.8. Caso Clínico DMO columna

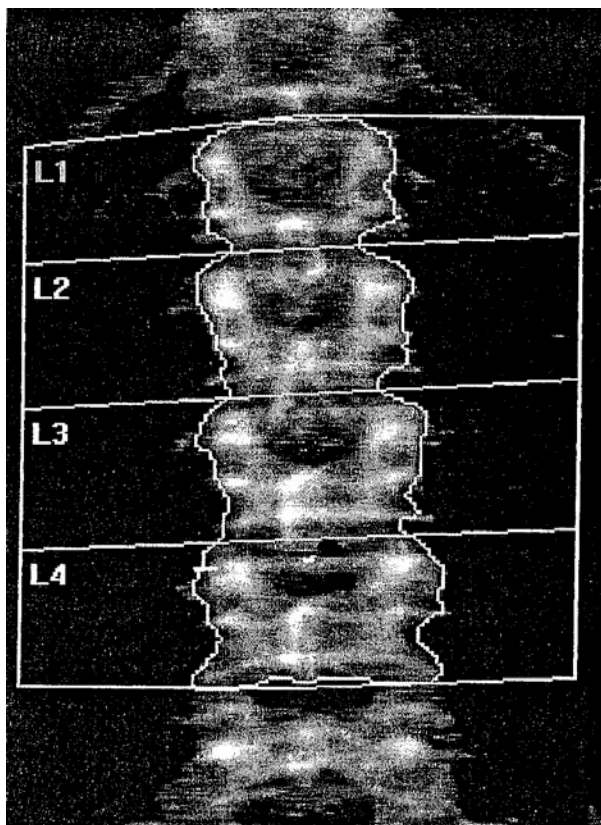


Figura 1.9 Curva de DMO columna

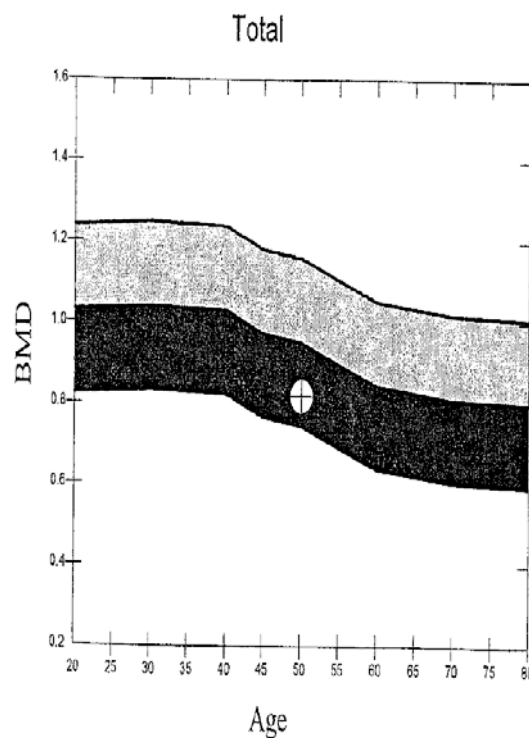
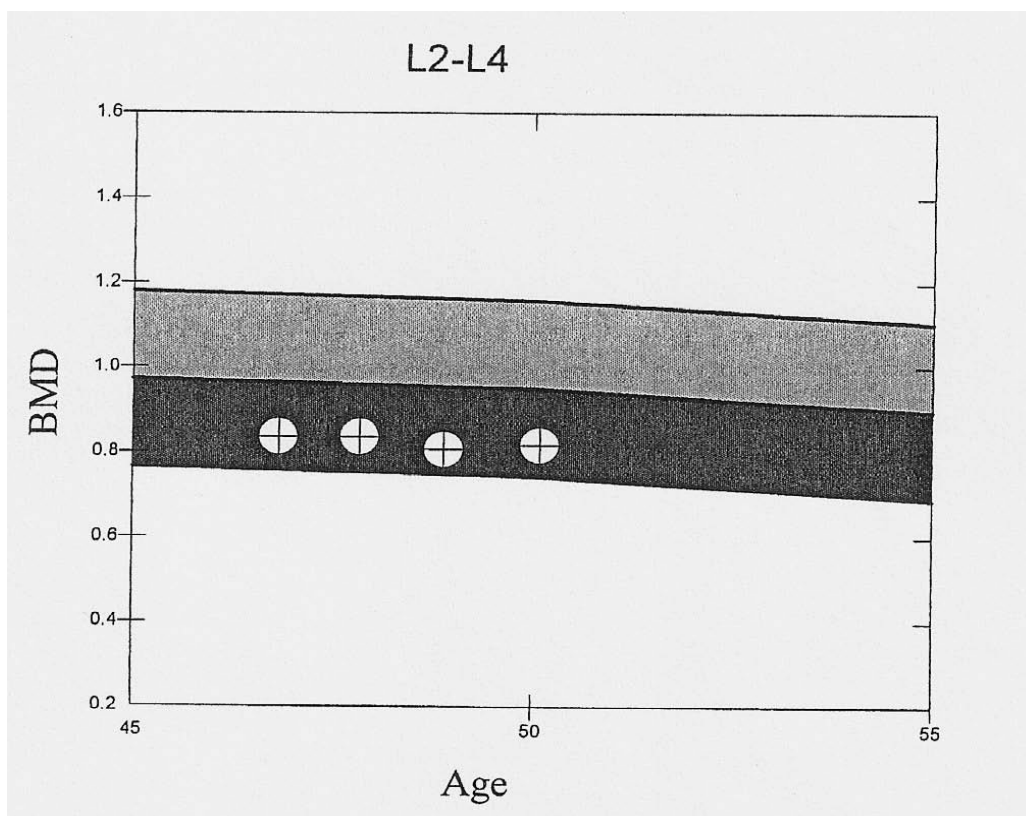
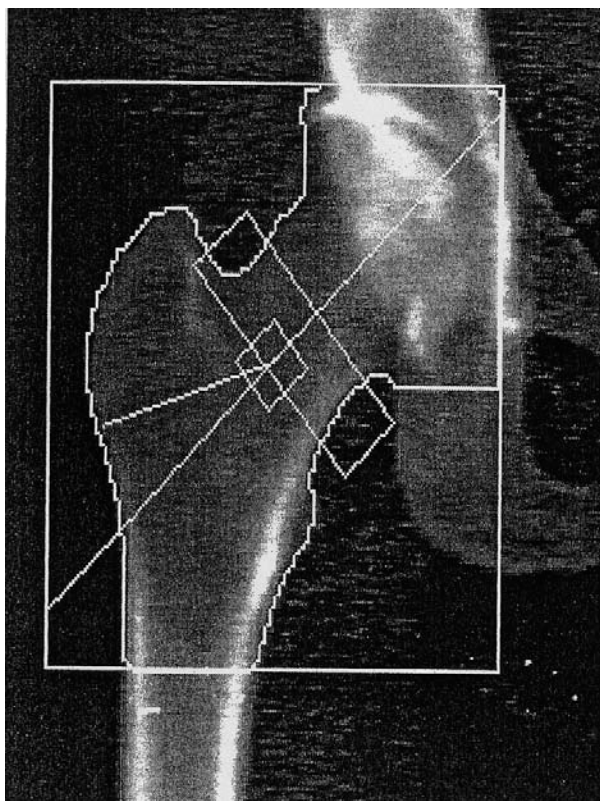
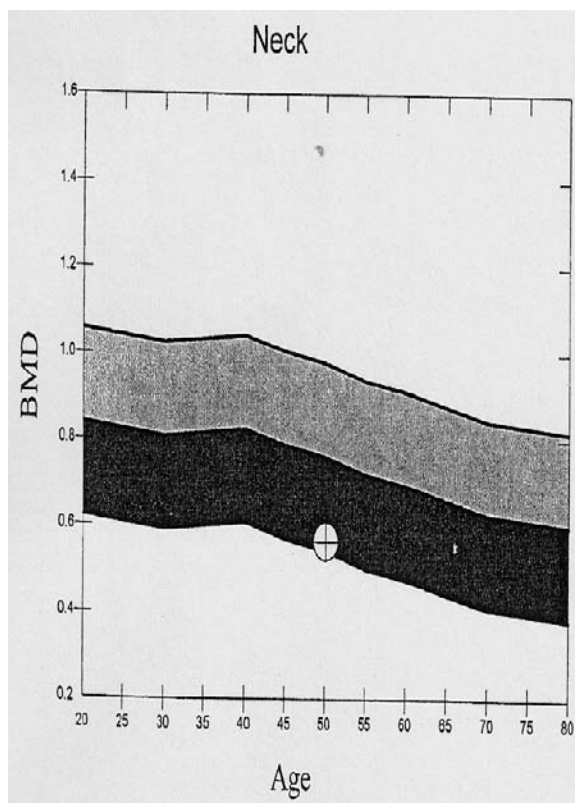


Tabla 1.10. Datos DMO columna

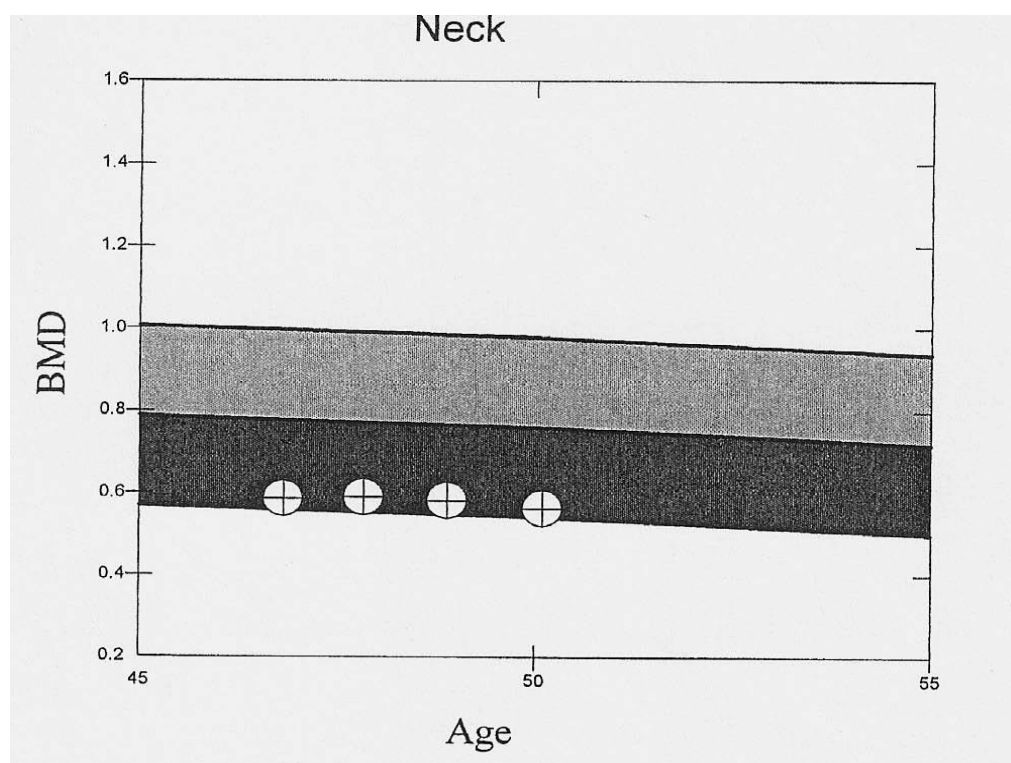
Región	Área (cm^2)	CMO (g)	DMO (g/cm^2)	T-score	Z-score
L2	13.84	11.30	0.817	-1.9	-1.2
L3	14.82	12.01	0.810	-2.5	-1.7
L4	16.83	13.87	0.824	-2.7	-1.9
Total	45.49	37.18	0.817	-2.1	-1.3
1.0% de CV de DMO total Clasificación WHO: Osteopenia Riesgo de fractura: Alto					

Figura 1.10. Curva de seguimiento y control anual. Caso clínico DMO columna**Tabla 1.11.** Datos seguimiento de DMO columna

Fecha exploración	Edad	DMO (g/cm ²)	T-score	BMD Vs Baseline	BMD Vs Previous
7.07.2012	50	0.817	-2.1	-2.2%	1.2%
6.05.2011	48	0.808	-2.2	-3.4%	-3.4%
8.04.2010	47	0.837	-2.0	0.0%	0.0%
10.04.2009	46	0.836	-2.0		
Nivel de significación del 95% de confianza, LSC es 0.008060 g/cm ²					

Figura 1.11. Caso Clínico DXA cadera**Figura 1.12.** Curva DMO de cadera**Tabla 1.12.** Datos DMO cadera

Región	Área (cm²)	CMO (g)	DMO (g/cm²)	T-score	Z-score
Cuello	4.74	2.67	0.564	-2.5	-1.8
Trocánter	8.02	4.06	0.506	-1.9	-1.5
Inter	16.96	12.30	0.725	-2.4	-2.1
Total	29.72	19.03	0.641	-2.5	-2.0
de Ward	1.26	0.60	0.474	-2.2	-0.9
1.0% de CV de DMO total					
Clasificación de la OMS: Osteoporosis					
Riesgo de fractura: Alto					

Figura 1.13. Curva de seguimiento y control anual. Caso clínico DMA cadera**Tabla 1.13.** Datos seguimiento DMO cadera

Fecha exploración	Edad	DMO (g/cm ²)	T-score	BMD Vs Baseline	BMD Vs Previous
7.07.2012	50	0.564	-2.5	-3.8%	-3.1%
6.05.2011	48	0.583	-2.4	-0.7%	-1.4%
8.04.2010	47	0.591	-2.3	0.7%	0.7%
10.04.2009	46	0.587	-2.3		
Nivel de significación del 95% de confianza, LSC es 0.010400 g/cm ²					

Las indicaciones principales de la DXA según los criterios de Smith¹⁵⁶, son:

- o Factores de riesgo de disminución de la masa ósea: menopausia precoz, amenorrea secundaria prolongada, hipogonadismo, consumo excesivo de corticoides y anorexia nerviosa.
- o Signos radiológicos de osteopenia y/o deformidades vertebrales: fracturas previas por fragilidad ósea, como ayuda para la toma de decisiones terapéuticas y como método en el campo de la investigación para la OP.

Así mismo se recomienda los controles del estudio según la situación clínica de cada paciente. Si el paciente no lleva tratamiento específico, los periodos de revisión a través de la DMO, deben ser cada dos años. Una vez instaurado el tratamiento, el estudio de control se recomienda realizarlo anualmente y en caso que se presenten situaciones determinadas, como FC o tratamiento prolongado con corticoides se debería realizar entre seis y doce meses.

Existen otras técnicas para valorar el estado óseo; entre las cuales se encuentra los métodos de ultrasonidos cuantitativos de diferentes áreas anatómicas, en particular del calcáneo, para valorar el estado esquelético en la OP, esta técnica está cada vez mas difundida como método de cribado inicial; sin embargo, publicaciones recientes sugieren que podría también ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento del paciente con OP¹⁵⁷. (Figura 1.14).

Figura 1.14. Densitómetro Óseo por Ultrasonido



El ultrasonido de calcáneo es muy práctico, rápido y seguro porque no tiene contraindicaciones, es económico y no utiliza radiación. El examen se toma en el talón. Si resulta anormal es indispensable que el paciente se realice una DXA¹⁵⁸.

Aunque es un método cuantitativo, no mide realmente la DMO; los parámetros de medición (velocidad de transmisión – SOS -, Atenuación de la amplitud de onda – BUA -, índice de calidad –QUI o stiffness) reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica.

6.3 Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico definitivo de los pacientes, es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías, entre las que cabe destacar las osteopatías malignas (metástasis, mieloma, hemopatías), la osteodistrofia renal, el hiperparatiroidismo primario y la osteomalacia.

Osteopatías Malignas: Determinar si el paciente tiene antecedentes de tumores o hemopatías. En la exploración clínica si existen dolores de características mecánicas, valorar el nivel de conservación del estado general, comprobar ausencia de lesiones óseas líticas o blásticas, de tal manera que se descarten un tumor óseo metastático o un mieloma. De la misma manera que si se aprecia una FV sospechosa sería necesario realizar una valoración especializada, con una resonancia magnética nuclear (RMN) puede aportar información sobre la malignidad de una fractura patológica, pero es mucho más difícil de interpretar una FV benigna reciente en el contexto de una OP.

Osteodistrofia Renal: Para ello es preciso realizar una determinación de pruebas de laboratorio que determinante la normalidad de creatinina y urea, lo que descartaría el origen renal de la OP.

Hiperparatiroidismo Primario: Con el fin de descartar ésta patología se reconocerían las determinaciones de los niveles de calcemia y paratohormona. De tal manera que las formas iniciales la elevación de la calcemia es moderada, la elevación anómala de la paratohormona confirma el diagnóstico.

Osteomalacia: En la HC que se realiza al paciente se debe buscar si la aparición insidiosa y progresiva de dolores en la región de la cadera, hombro,

tórax, así como debilidad muscular proximal y alteraciones de la marcha, con el fin de poder sospechar de una osteomalacia. De la misma manera que a través de un estudio radiológico se buscará la presencia de fisuras de Looser-Milkman y estudios en sangre de valores de hipocalcemia con hipofosfatemia. Cuando se detecta un aumento de fosfatasas alcalinas, existencia de hipocalciuria, una disminución de la 25-OH vitamina D sérica y un aumento de la PTH se puede establecer sospechas a favor de un diagnóstico de osteomalacia.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

El **Objetivo Principal** de éste estudio consiste en determinar cuales son los factores que marcan la diferencia entre el grupo de casos, mujeres postmenopáusicas afectas de fracturas por fragilidad, y el grupo control compuesto por mujeres postmenopáusicas sin fracturas por fragilidad.

Objetivos Específicos:

1. Conocer las características clínicas y socioculturales de los grupos de pacientes fracturadas y las no fracturadas.
2. Estudiar el peso específico de cada uno de los factores de riesgo en la presencia o no de fracturas por fragilidad.
3. Analizar la posible relación entre los valores bajos de la DMO por DXA, el TAC y la presencia o no de fracturas por fragilidad.
4. Tratar de establecer, mediante Curvas ROC, un punto de corte óptimo que permita discriminar entre mujeres con y sin fracturas por fragilidad.

MATERIAL Y MÉTODO

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Al no existir control del factor de estudio (fractura) se trata de un diseño observacional, donde la formación de grupos se realiza en función de presencia de la enfermedad o efecto, estudio de casos y controles, llevado a cabo entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2012.

2. Participantes

Para la realización de este estudio, hemos utilizado de la población adscrita al Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI) de Gran Canaria, las pacientes que acuden a las consultas de la UMO y de COT, que hacen un total de 450 mujeres; de las cuales 236 pertenecen al grupo de pacientes no fracturados (control) y 214 al grupo de casos (fracturados).

Los criterios de inclusión:

1. Haber sido atendida por la consulta de UMO y/o de COT del HUIGC.
2. Ser natural o residente de la Isla de Gran Canaria.
3. Otorgar el consentimiento informado por escrito.

Los criterios de exclusión:

1. Pacientes que residían en otras comunidades u otros países, aunque residieran temporalmente en la isla.
2. No otorgar el consentimiento informado por escrito.
3. Pacientes con otras patologías susceptibles de ser causa de OP secundaria: cáncer, metástasis óseas, HPTP, Enfermedad de Paget, Osteogénesis imperfecta, ...etc.

3. Instrumentos

Para la recogida de datos se procedió a extraer, de cada una de las HC de pacientes participantes en el estudio, los datos relacionados como criterios de inclusión de los dos grupos (controles y casos) en una hoja diseñada para tal fin (*Anexo1*). Posteriormente fueron introducidos en una hoja de datos diseñada en Microsoft Excel 2007 y finalmente exportados al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

4. Procedimiento

4.1 Captación y seguimiento

Para realizar el presente estudio se incluyó a las pacientes atendidas en las Consultas Externas de UMO y COT del HUIGC, en las que tenían lugar las primeras consultas y las sucesivas revisiones para control y seguimiento de la evolución clínica. Tras ser invitadas a participar en el estudio se les informó de los objetivos del mismo y todas dieron su consentimiento informado por escrito para participar.

El proceso de recogida de datos se realizó a través de una HC completa y una exploración física detallada, así como recogiendo los factores de riesgo para la OP. Otros datos necesarios para el estudio se obtuvieron revisando la HC hospitalaria. Para ello se elaboró un cuestionario genérico donde detallaban: datos de caracterización de la muestra, hábitat y nivel socioeconómico de las mujeres, información sobre su estado de salud, estilos de vida (alcohol, tabaco café, actividad física), hábitos nutricionales, consumo de fármacos e historia reproductiva que se relacionan con la OP.

En segundo lugar, para los datos clínicos específicos, se cumplimentó otro cuestionario donde se registraban, la talla y el peso de cada paciente, y a partir de ellos se calculó el IMC. De igual manera, se recogió antecedentes o presencia de

otras patologías asociadas, entre ellas la HTA, DM, enfermedades reumáticas, hipotiroidismo e hipercolesterolemia, mediante interrogatorio a las pacientes, informes médicos, revisión exhaustiva de la HC hospitalaria, así como por la medicación que estaban tomando.

Otros datos recogidos fueron aquellos relacionados con la historia ginecológica de cada paciente, edad de la menarquia y menopausia, causa de la menopausia, si han recibido THS, número de embarazos y abortos.

Para las determinaciones de pruebas complementarias, con ayuno de 12 horas, se obtuvo sangre para las determinaciones bioquímicas medidas por métodos estandarizados (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteínas totales, perfil lipídico).

Los parámetros bioquímicos generales (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteínas totales, perfil lipídico) fueron medidos con un autoanalizador; fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) por espectrofotometría; y la PTH, la 25-hidroxivitamina D (25HCC), el beta-crosslaps, la osteocalcina (G/A) y el P1NP por electroinmunoquimioluminiscencia (EIQL).

Los niveles de normalidad de vitamina D se consideraron los valores séricos de 25-HCC superiores a 30 ng/ml; insuficiencia, aquéllos entre 20-30 ng/ml; y deficiencia, las cifras inferiores a 20 ng/ml, de acuerdo con el documento de posición de la International Osteoporosis Foundation (IOF). En cuanto a la PTH, se consideraron valores de normalidad <88 ng/ml, tal como establece el laboratorio, y las cifras superiores a ésta indicativas de un hiperparatiroidismo secundario.

Así mismo se realizó una estimación de la DMO por absorciometría dual (DXA), midiendo la DMO tanto en la columna lumbar (L2-L4), como en la extremidad proximal del fémur, utilizando en una primera etapa un densitómetro Hologic® QDR-1000 y posteriormente un Hologic® QDR-4500 Discovery.

Para calcular la T-score se aplicó la fórmula: $T\text{-score} = (\text{Valor observado} - \text{Valor del pico de DMO}) / \text{DT del pico de DMO}$.

Los valores del pico de DMO fueron los obtenidos como normales para la población canaria. Se obtuvo un coeficiente de variación del $0,75 \pm 0,16\%$. Todas las determinaciones de la DMO fueron realizadas por el mismo operador, por lo que no existe variación interobservador.

Para el diagnóstico de las fracturas, se procedió de la siguiente manera: las FV fueron diagnosticadas por medio de una Rx L de columna dorso-lumbar, desde D3 a L5. La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida por los informes aportados por las pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Se consideraron fracturas por fragilidad aquellas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona. Quedando excluidas las fracturas producidas por accidentes de tráfico y caídas desde una altura elevada, así como las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges.

Cuando fue necesario, además de comprobar en la HC la información aportada, sobre las fracturas no vertebrales, se confirmaron con una RX de la zona anatómica afecta e informe de un especialista en COT.

4.2 Variables

De cada paciente incluido, en los casos y controles, se recogió los siguientes datos que constituyeron las variables estudiadas:

- o Edad en años (numérica).
- o Hábitat (urbano/rural).
- o Nivel socioeconómico (bajo/medio/alto).
- o Menopausia (si/no).
- o Talla en cm (numérica).
- o Peso en Kg (numérica).

- o Superficie corporal m² (numérica).
- o Perímetro abdominal en cm (numérica).
- o Ingesta de calcio (si/no).
- o Índice de Masa Corporal (IMC: Normal, sobrepeso, obesidad).
- o Consumo de café (si/no).
- o Consumo de tabaco (si/no).
- o Consumo de alcohol (si/no).
- o Actividad física (si/no).
- o Hipertensión Arterial (si/no).
- o Antecedentes otras patologías (hipercolesterolemia, HTA, Diabetes, Urolitiasis, Hipertiroidismo, enfermedad reumática).
- o Historia ginecológica (THS si/no, edad menopausia, causa de menopausia, número de embarazo, número de abortos).
- o Consumo de esteroides (si/no).
- o Consumo de vitamina D (deficiente/insuficiente/óptima).
- o Parámetros de analítica general (urea, creatinina, ácido úrico, colesterol sérico, triglicéridos, HDL, LDL).
- o Parámetros de metabolismo mineral (calcio, proteínas totales, calcio corregido, fósforo, fosfatasa alcalina).
- o Historia familiar de fracturas (si/no).
- o Fractura diagnosticada (FV/FC/Colles/otras).
- o Marcadores de remodelación ósea.
- o Parámetros hormonas calciotropas (PTH/CTH/Vitamina D).
- o Medidas densitométricas: L2 L4, cuello femoral, trocánter, intertrocanter y total de cadera.
- o Medidas TAC: TAC L2, TAC L3, TAC L2 L3.

4.3 Análisis Estadístico

Uno de los objetivos esenciales de la ciencia es la determinación de relaciones de causalidad. Los estudios de *casos y controles* que revisaremos en el presente capítulo, permiten la detección de factores de riesgo de enfermedades en períodos de tiempo relativamente pequeños, pero inducen fácilmente al error cuando no se planifican adecuadamente.

En la introducción de esta memoria hemos realizado una revisión de la epidemiología de las fracturas. Es posible que muchas de estas afirmaciones no parecen deducirse de los datos que hemos utilizado y que posteriormente describiremos.

No vamos a insistir aquí en la importancia de los métodos estadísticos en las investigaciones biomédicas. Una de las mayores ingenuidades de muchos estudios parten de la confusión que sus autores tienen entre *asociación* y *causalidad*. Encontrar asociaciones entre dos variables es tarea casi siempre elemental, pero para asegurar que se ha encontrado una relación de causa efecto, es necesario hacer estudios correctamente diseñados y manejar simultáneamente sistemas de variables interrelacionadas.

Un primer objetivo de este estudio es aplicar la metodología estadística necesaria para determinar los factores de riesgo de la *fractura* en un estudio de casos y controles. La variable respuesta principal es la *presencia de fracturas*.

Para un estudio de casos y controles, la medida esencial de asociación entre dos variables binarias, una indicando la exposición y la otra la presencia de la enfermedad es la *odd-ratio*.

En los estudios de *casos y controles* se elige un grupo de individuos (casos) en los que el efecto (enfermedad) ha aparecido, y otro grupo con individuos

semejantes, en los que el efecto no se ha producido (controles). Para ambos grupos se investiga una serie de variables relacionadas con los factores de riesgo.

Ventajas e inconvenientes de los estudios de casos y controles:

La mayor ventaja de los estudios de casos y controles radica en el grado de información que ofrecen, ya que se pueden estudiar un gran número de casos de la enfermedad, mientras que en un estudio de cohorte sólo unos pocos desarrollarán la enfermedad. Esta ventaja se ve acrecentada cuando se estudian enfermedades poco frecuentes. Además permite evaluar varios factores de riesgo simultáneamente y la existencia de interacciones entre ellos.

Una segunda ventaja es su eficiencia, ya que se realizan en mucho menos tiempo y con un coste menor que los estudios de cohortes, al no tener que realizar seguimientos a los pacientes a lo largo del periodo de latencia de la enfermedad.

Su limitación más importante es que son muy susceptibles a la introducción de sesgos, tanto en la selección de los grupos como en la información que se obtiene sobre los factores de riesgo.

Los estudios de casos y controles no proporcionan una estimación directa de la incidencia ni de la prevalencia de una enfermedad, ya que la proporción de participantes expuestos en el estudio viene determinada por el investigador, no por la proporción de expuestos que existe en la población. En este tipo de estudio puede fácilmente darse el efecto de la confusión.

Las medidas de asociación entre dos variables binarias, *odd-ratio*, nos permiten determinar si las variables están asociadas o no, pero no decidir si entre éstas existe una relación de causa-efecto. Cuando en un estudio de casos y controles el investigador analiza si una cierta variable *F* es un factor de riesgo para una enfermedad un *odd-ratio* distinto de 1 indica que *F* está asociada con la

enfermedad, pero no que sea un factor de riesgo. Si sospecha que 1 o más variable están actuando como factor de confusión, debe calcular un odd-ratio ajustado por dichas variables.

Cómo en el presente trabajo las mujeres en el grupo control son más jóvenes que el grupo de mujeres fracturadas, y siendo la edad un factor obvio de riesgo para las fracturas, el estudio de las posibles asociaciones entre las distintas variables y los grupos se ajustaron por la edad.

El análisis estadístico se lleva a cabo de la siguiente manera:

En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones típicas.

Para estudiar las posibles asociaciones entre variables categóricas, se utilizó el test de independencia de la Ji-cuadrado y como medida de asociación el odd-ratio (Intervalo de confianza al 95%) ajustado por la edad de los pacientes en la primera consulta, mediante técnicas de regresión logística.

Para comparar las medias de las variables numéricas entre los dos grupos en estudio, se utilizó el análisis de la covarianza ajustándolo por la edad de los pacientes.

En todos los contrastes de hipótesis realizados se consideró que el resultado era estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor era inferior a 0.05.

Para realizar el estudio anteriormente mencionado, se utilizó el programa SPSS, versión 20.0 para Windows, para el cual la ULPGC posee las licencias oportunas.

5. Consideraciones Éticas

El estudio se ha regido por los principios básicos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial¹⁵⁹. Se ha mantenido los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad y se ha seguido la legislación nacional aplicable en materia de protección de datos.

El derecho a la confidencialidad del paciente está garantizado y su identidad ha sido codificada. Solo las personas autorizadas han tenido acceso a detalles personales que pudieran identificar al paciente si los procesos de verificación de los datos así lo han requerido.

A todas las pacientes se les informó de los objetivos del estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de las pacientes incluidas en el mismo (*Anexo 2*).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CHUIMI.

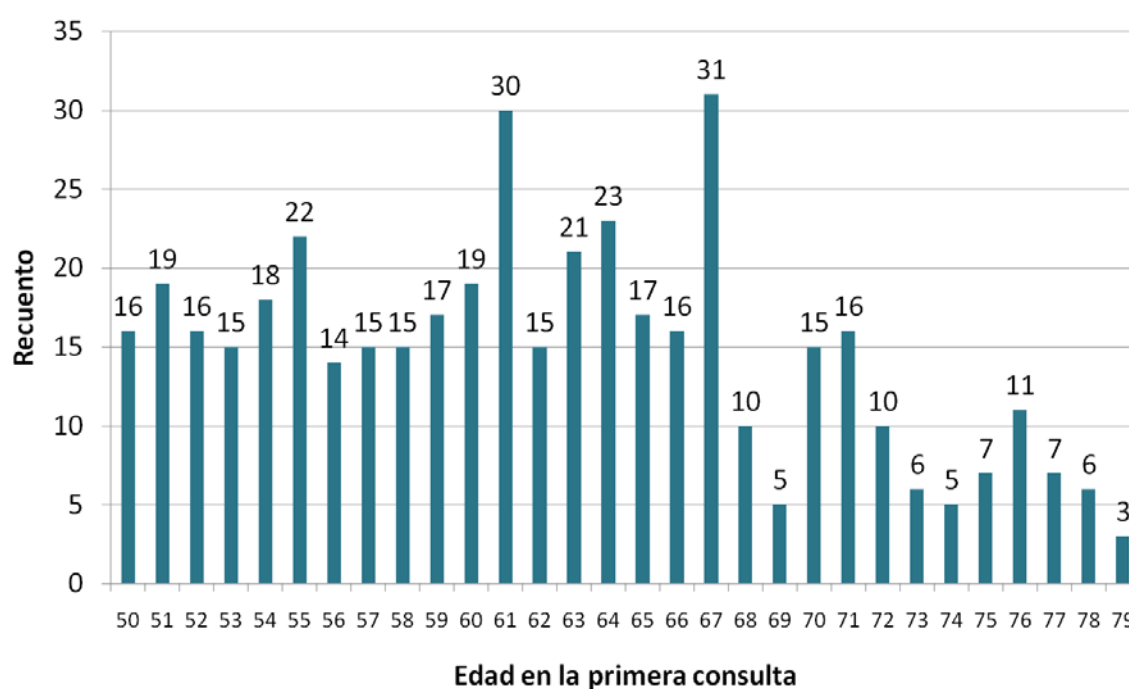
RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Características clínicas y socioculturales de las pacientes con y sin fractura de las consultas de la UMO y COT

Los datos utilizados en la presente memoria proceden de un estudio de casos y controles en el que participaron 450 mujeres, de edades comprendidas entre los 50 y 80 años, en la *Figura 4.1* se aprecia la distribución de la edad en la población de estudio.

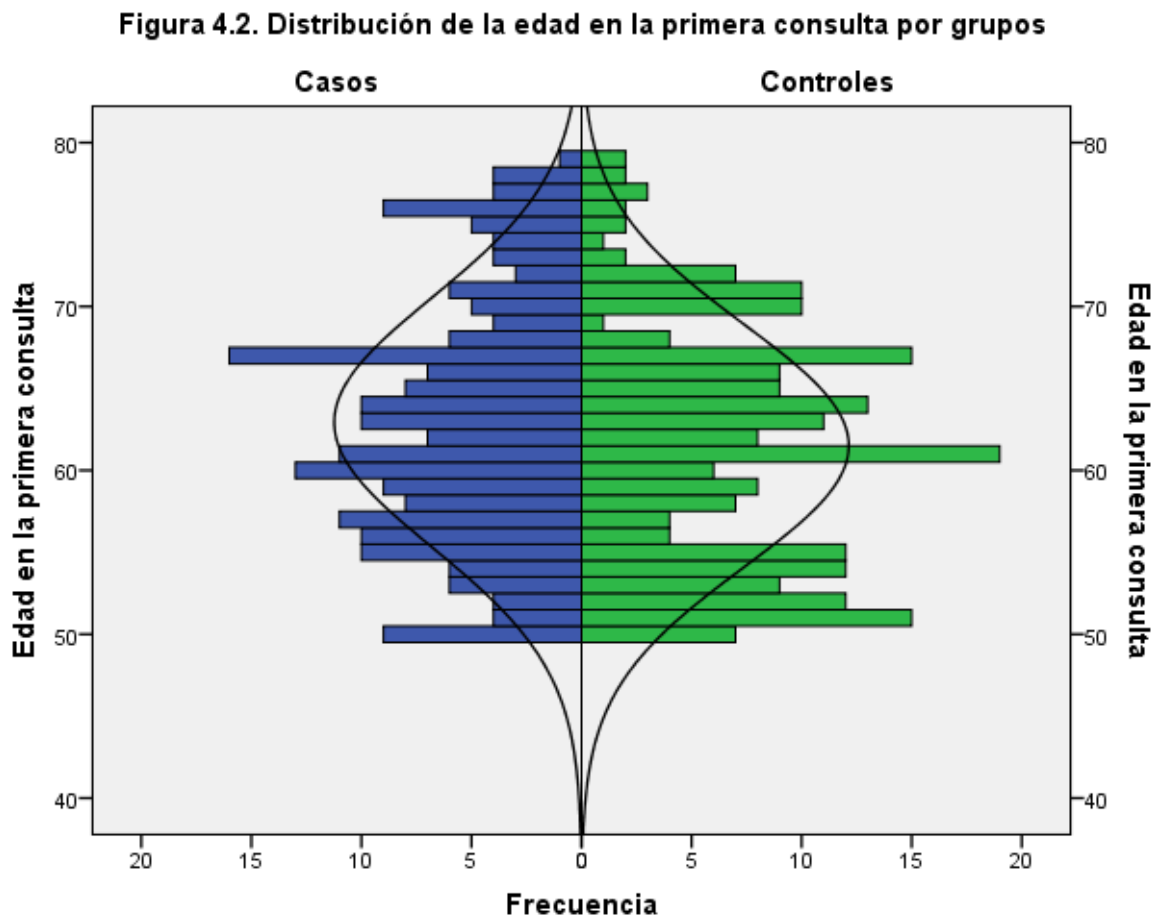
Figura 4.1. Distribución de la edad de todas las pacientes estudiadas



Los grupos de pacientes estudiados se configuran de la siguiente manera (Figura 4.2):

Grupo casos. Constituido por 214 (47.5%) mujeres afectas de algún tipo de fracturas con una edad media de 62.9 años y una DT de 7.6 años, estudiadas en la misma unidad y servicio.

Grupo control. Constituido por 236 (52.5%) mujeres sin ningún tipo de fractura, con una media de edad de 61.5 años y una DT de 7.4 años, que han sido estudiadas en la UMO y en el servicio de COT del HUIGC.

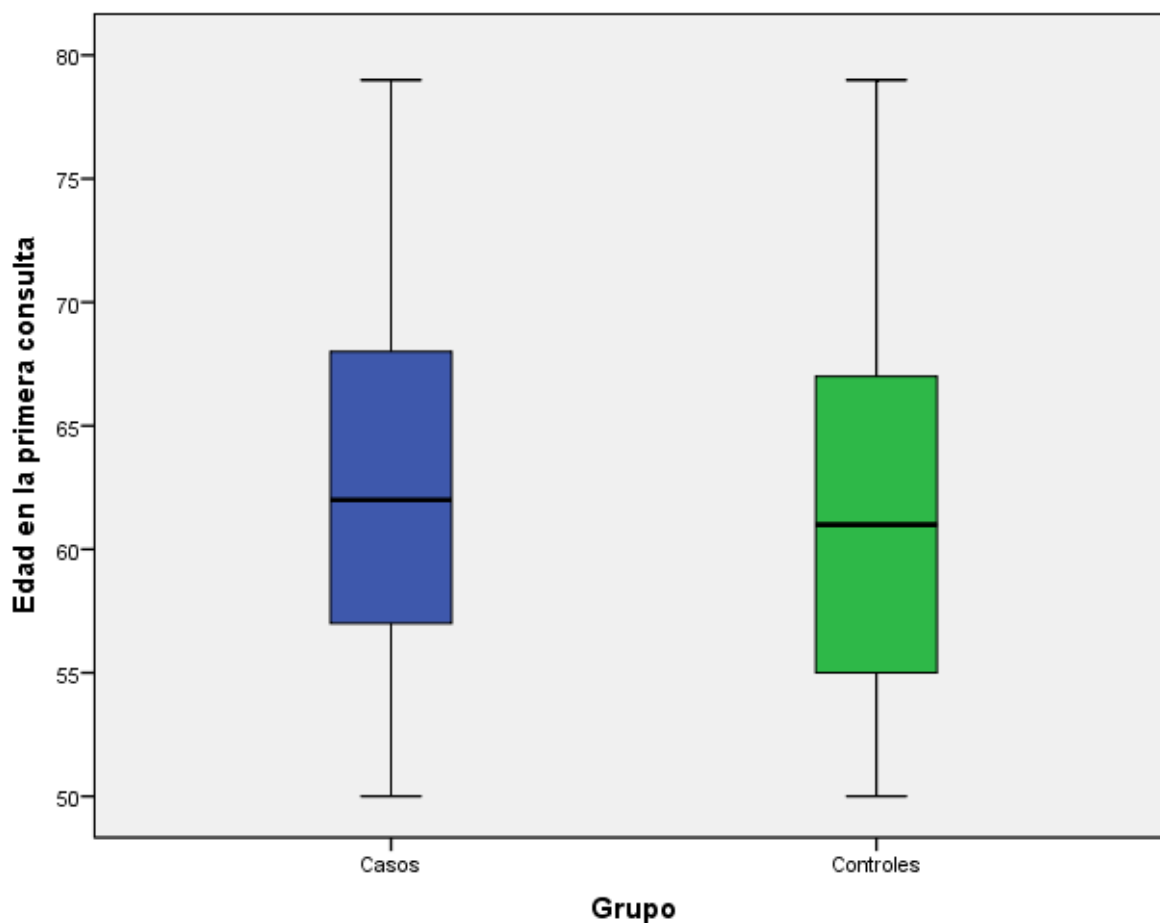


Hay que tener en cuenta que las mujeres fracturadas tienen más edad que las no fracturadas ($p < 0.047$), tal como se puede apreciar en la *Tabla 4.1* y *Figura 4.3*.

Tabla 4.1. Descriptiva de la edad en la primera consulta por grupos de estudio

	Grupo		Estadístico	Error típ.
Edad en la primera consulta	Casos (214)	Media	62.9	0.5
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	61.9
			Límite superior	63.9
		Mediana	62.0	
		Desviación típica	7.6	
		Mínimo	50.0	
		Máximo	79.0	
		Amplitud intercuartil	11.0	
	Controles (236)	Media	61.5	0.5
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	60.5
			Límite superior	62.5
		Mediana	61.0	
		Desviación típica	7.4	
		Mínimo	50.0	
		Máximo	79.0	
		Amplitud intercuartil	12.0	

Figura 4.3. Diagrama de cajas para la variable edad por grupos de estudio



Al ser el grupo de mujeres de los *controles* más jóvenes que los *casos*, todos los procedimientos estadísticos se han realizado ajustados por la edad mediante técnicas de regresión logística y análisis de la covarianza.

Teniendo en cuenta lo anterior, para elegir cuales de los potenciales factores de riesgo descritos en el capítulo anterior pueden estar asociadas con la *fractura* en nuestra base de datos, utilizamos pruebas de independencia de la ji-cuadrado, tomando como medida de asociación las estimaciones de los odd-ratio y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, ajustándolos por la edad en la primera consulta.

2. Resultados de las características antropométricas basales de las pacientes con y sin fractura

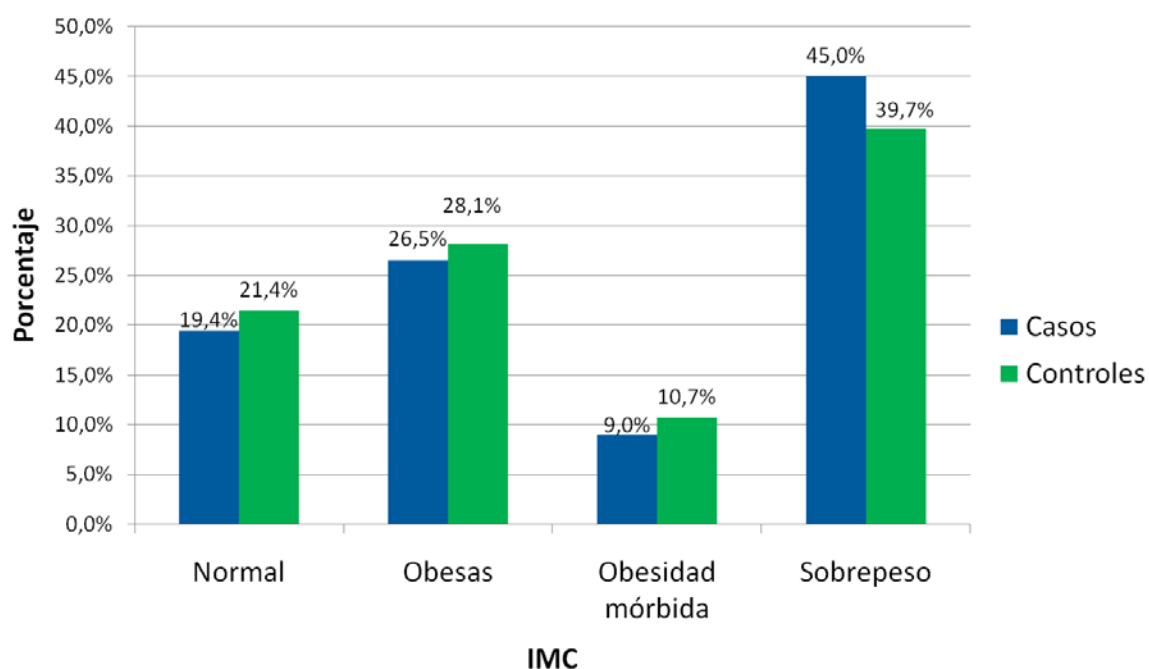
En la *Tabla 4.2* se reflejan los resultados sobre las medidas antropométricas de las pacientes en la que se puede observar que con respecto a las características antropométricas basales, no existen diferencias significativas entre los dos grupos en estudio, ya que el correspondiente p-valor > 0.05 en todas las variables observadas, talla, peso, IMC, superficie corporal y perímetro abdominal.

Tabla 4.2. Características antropométricas basales e ingesta actual de calcio

	Grupo		
	Casos (214)	Controles (236)	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
Talla (cm)	154.9 $\pm$ 6.0	155.3 $\pm$ 6.0	0.447
Peso (Kg)	69.0 $\pm$ 11.5	70.2 $\pm$ 12.4	0.293
IMC (Kg/m²)	28.7 $\pm$ 4.3	29.1 $\pm$ 4.9	0.386
Perímetro abdominal (cm)	82.9 $\pm$ 14.0	84.2 $\pm$ 15.0	0.344
Superficie corporal (m²)	1.5 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1	0.238
Ingesta actual de calcio dieta (mg/24h)	654 $\pm$ 416	701 $\pm$ 433	0.252

Para el IMC hemos considerado la clasificación dada por la OMS para constituir las distintas categorías: $IMC < 25$ (peso normal), $25 \leq IMC < 30$ (sobrepeso), $30 \leq IMC < 35$ (obesidad) y $IMC \geq 35$ (obesidad extrema).

Así mismo, en la *Figura 4.4* observamos que todas las categorías del IMC se reparten por igual, proporcionalmente, en los dos grupos de estudio ($p = 0.380$).

Figura 4.4. IMC según los grupos de estudio ($p=0.380$)

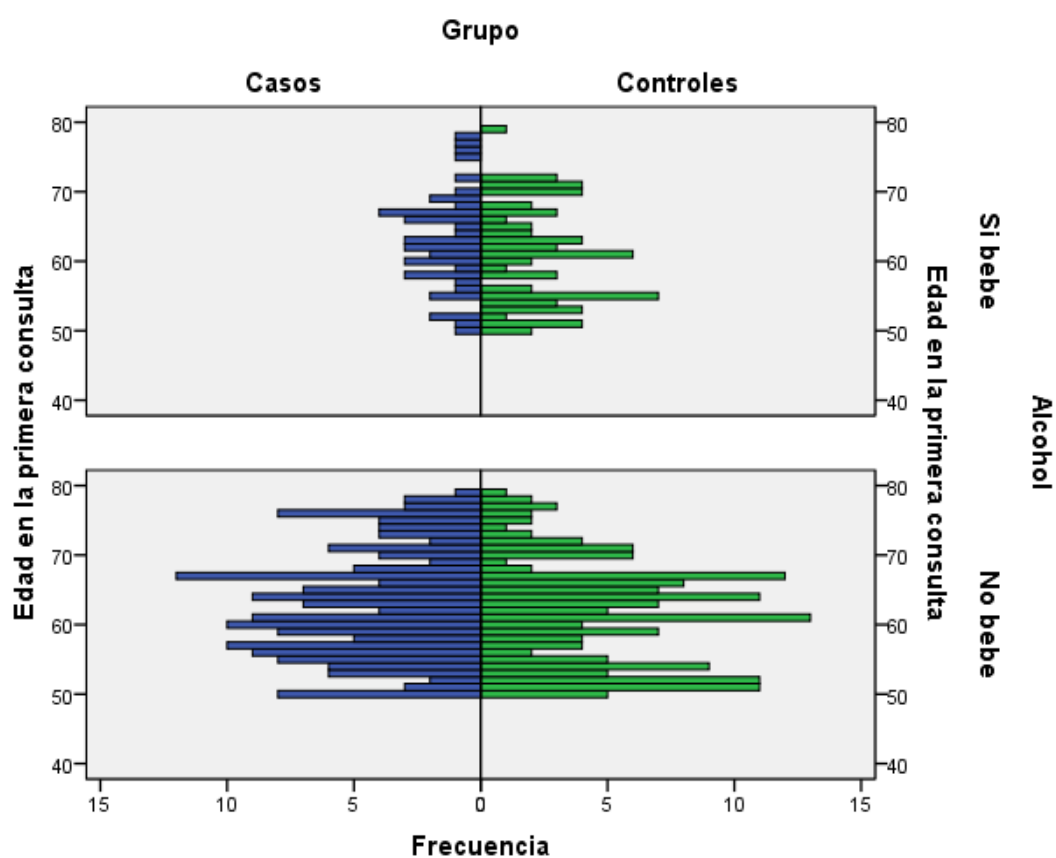
3. Resultados de los estilos de vida de las pacientes con y sin fractura

En cuanto a las condiciones de los estilos de vida de las participantes, relacionadas con el hábito del tabaco, consumo moderado de alcohol, ingesta de café y tipo de actividad física, se destaca que el consumo moderado de alcohol, parece que puede proteger a las mujeres de la fractura, ya que el OR ajustado es de 1.7 con un IC al 95% entre 1.1 y 2.6 (*Tabla 4.3 y Figura 4.5*).

Tabla 4.3. Estilos de vida

		Grupo				
		Casos (%)	Controles (%)	p-valor	OR	IC al 95%
Tabaco	Si	20 (9.3)	35 (15.5)	0.050	1.8	1.0 – 3.2
	No	194 (90.7)	191 (84.5)			
	Total	214	226			
Alcohol	Si bebe	41 (19.2)	64 (28.3)	0.028	1.7	1.1 – 2.6
	No bebe	173 (80.8)	162 (71.7)			
	Total	214	226			
Café	Si	144 (67.3)	150 (66.4)	0.895	0.9	0.6 – 1.3
	No	70 (32.7)	76 (33.6)			
	Total	214	226			
Actividad física en el tiempo libre	Sedentaria	124 (57.9)	132 (58.4)	0.764	1.1	0.7 – 1.6
	Activa	90 (42.1)	94 (41.6)			
	Total	214	226			

Figura 4.5. Consumo de alcohol por edad y grupos de estudio (p=0.024)



4. Comparación de resultados sobre el nivel socioeconómico de las pacientes con y sin fractura

En relación a las variables sobre el hábitat y nivel socioeconómico de los dos grupos estudiados, se puede observar que la mayoría de la población, en ambos grupos de pacientes, habitan en zonas urbanas el 67.8% en los casos y el 69.6% en los controles. Lo mismo ocurre con el nivel socioeconómico donde la mayoría de los individuos estudiados, en los dos grupos, tiene un nivel medio o medio-alto (*Tabla 4.4*).

Tabla 4.4. Hábitat y nivel socioeconómico por grupos de estudio

		Grupo				
		Casos (%)	Controles (%)	p-valor	OR	IC al 95%
Hábitat	Urbano	145 (67.8)	158 (69.6)	0.721	1.1	0.7 – 1.6
	Rural	69 (32.2)	68 (30.1)			
	Total	214	226			
Nivel socioeconómico	Bajo	92 (43.0)	101 (44.7)	0.632	1.1	0.8 – 1.6
	Medio-alto	122 (57.0)	125 (55.3)			
	Total	214	226			

5. Resultados sobre los antecedentes personales patológicos de las pacientes con y sin fractura

Con respecto a los antecedentes personales patológicos de las pacientes en ambos grupos, la hipercolesterolemia e HTA, se encuentra que el nivel de colesterol en sangre así como la HTA se reparten por igual en ambos grupos, tal como se comprueba en la *Tabla 4.5*.

Tabla 4.5. Antecedentes personales patológicos

		Grupo				
		Casos (%)	Controles (%)	p-valor	OR	IC al 95%
Existe hipercolesterolemia	Si	107 (50.0)	116 (51.3)	0.801	1.1	0.7 – 1.5
	No	107 (50.0)	110 (48.7)			
	Total	214	226			
Hipertensión arterial	Si	45 (23.8)	52 (25.4)	0.590	0.9	0.6 – 1.4
	No	144 (76.2)	153 (74.6)			
	Total	189	205			

6. Resultados sobre los antecedentes personales con otras patologías de las pacientes con y sin fractura

Los antecedentes personales de las pacientes que presentan: diabetes, urolitiasis, hipertiroidismo y enfermedad reumática, en la *Tabla 4.6*, se reflejan los resultados obtenidos y que de la misma manera que en los antecedentes personales anteriormente descritos, se reparten por igual en los dos grupos estudiados.

Tabla 4.6. Otras patologías

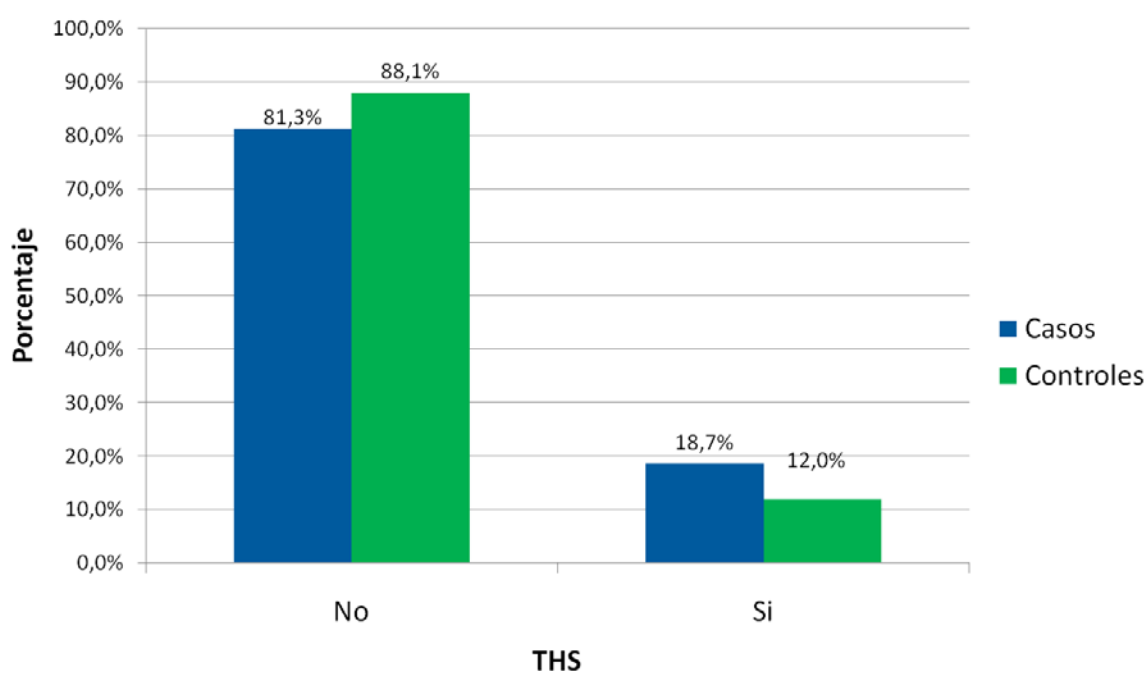
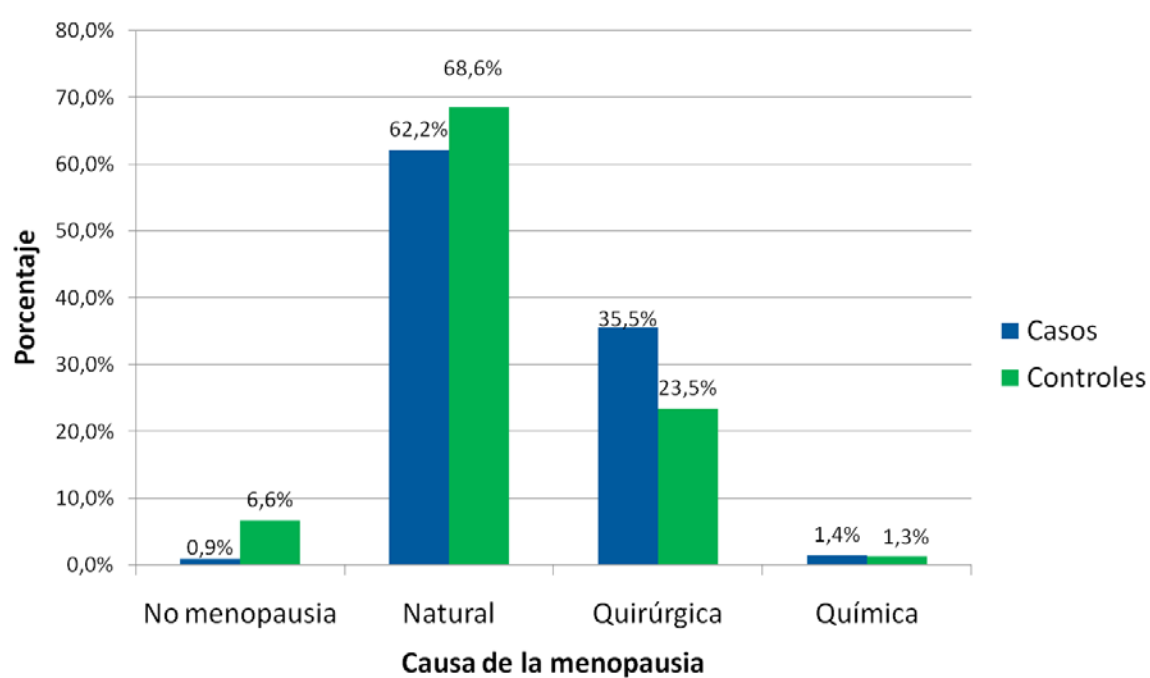
		Casos (%)	Controles (%)	p-valor	OR	IC al 95%
Diabetes Mellitus	Si	36 (17.0)	36 (16.2)	0.839	0.9	0.6 – 1.6
	No	176 (83.0)	186 (83.8)			
	Total	212	222			
Urolitiasis	Si	25 (11.7)	25 (11.1)	0.820	0.9	0.5 – 1.7
	No	189 (88.3)	201 (88.9)			
	Total	214	226			
Hipertiroidismo	Si	19 (8.9)	22 (9.9)	0.871	1.1	0.6 – 2.0
	No	194 (91.1)	201 (90.1)			
	Total	213	223			
Enfermedad reumática	Si	6 (2.8)	13 (5.8)	0.169	2.0	0.7 – 5.4
	No	208 (97.2)	213 (94.2)			
	Total	214	226			

7. Resultados sobre la historia ginecológica de las mujeres con y sin fractura (variables categóricas)

Cuando se estudian los datos obtenidos sobre la historia ginecológica de las participantes, se encuentra que la proporción de mujeres que recibió THS, es superior entre las fracturadas, con un nivel de significación de 0.042. Por otra parte, al estudiar la causa de la menopausia, se observa que la menopausia quirúrgica, histeroanexectomía, es más prevalente entre las mujeres fracturadas, tal y como se aprecia en la *Tabla 4.7* y en las *Figuras 4.6* y *4.7*.

Tabla 4.7. Historia ginecológica (variables categóricas)

		Casos (%)	Controles (%)	p-valor	OR	IC al 95%
Recibió THS	Sí	40 (18.7)	27 (11.9)	0.042	0.6	0.3 – 0.9
	No	174 (81.3)	199 (88.1)			
	Total	214	226			
Causa de menopausia	Natural	133 (62.1)	155 (68.6)	0.002		
	Quirúrgica	76 (35.6)	53 (23.5)			
	No menopausia	2 (0.9)	15 (6.6)			
	Química	3 (1.4)	3 (1.3)			
	Total	214	226			

Figura 4.6. Comparación entre los THS por grupos de estudio ($p=0.042$)**Figura 4.7.** Causa de la menopausia por grupos de estudio ($p=0.002$)

8. Resultados sobre la historia ginecológica de las mujeres con y sin fractura (variables numéricas)

Las variables numéricas estudiadas en la historia ginecológica de las pacientes, se puede apreciar que las medias de la edad de la menopausia, número de embarazos y número de abortos, son estadísticamente iguales en ambos grupos (*Tabla 4.8*).

Tabla 4.8. Historia ginecológica (variables numéricas)

	Casos (214)		Controles (226)		p-valor
	Recuento	Media	Recuento	Media	
Edad menopausia (años)	214	46.0 ± 7.3	226	47.0 ± 6.3	0.164
Nº de embarazos	213	3.2 ± 2.5	226	3.3 ± 2.5	0.611
Nº de abortos	214	0.6 ± 1.1	225	0.8 ± 1.1	0.259

9. Resultados de los parámetros en la analítica general, urea, creatinina y ácido úrico (función renal), de las pacientes con y sin fractura

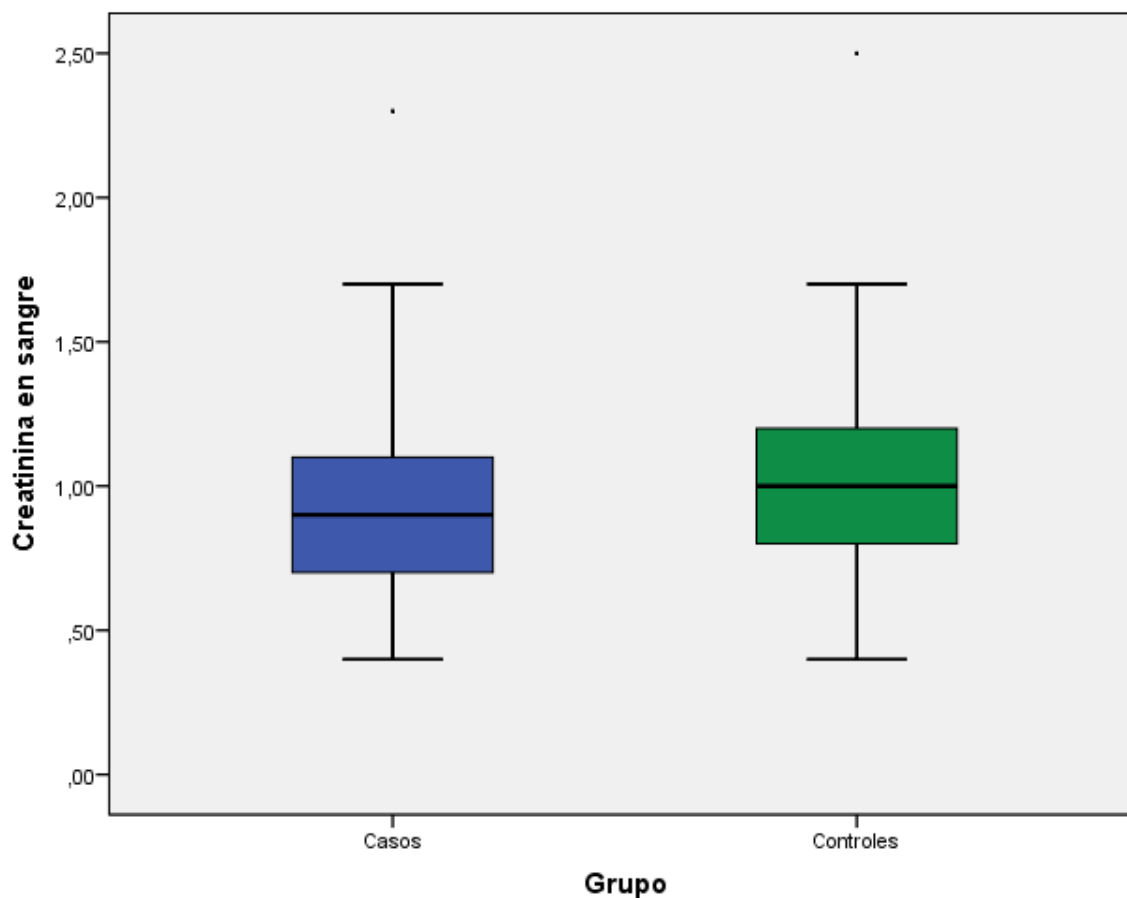
El estudio de los resultados de la analítica general realizada a las pacientes con y sin fractura: urea, creatinina y ácido úrico, presentan como resultado que las medias de urea y ácido úrico, son iguales en ambos grupos, estando cerca de la significación las medias de la creatinina en sangre ($p=0.068$) (*Tabla 4.9*, *Tabla 4.10* y *Gráfico 4.8*).

Tabla 4.9. Analítica general de sangre

	Grupo		
	Casos (214)	Controles (226)	p-valor
	Media	Media	
Urea (mg/dL)	37.6 ± 11.0	37.9 ± 12.0	0.668
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.068
Ácido úrico (mg/dL)	4.3 ± 1.3	4.4 ± 1.2	0.467

Tabla 4.10. Descripción de la distribución de la creatinina en sangre en ambos grupos de estudio

	Grupo			Estadístico	Error típ.
Creatinina en sangre	Casos	Media		0.9	0.01
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	0.8	
			Límite superior	1.0	
		Mediana		0.9	
		Desviación típica		0.3	
		Mínimo		0.4	
		Máximo		2.3	
		Rango		1.9	
		Amplitud intercuartil		0.4	
	Controles	Media		1.0	0.01
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	0.9	
			Límite superior	1.1	
		Mediana		1.0	
		Desviación típica		0.3	
		Mínimo		0.4	
		Máximo		2.5	
		Rango		2.1	
		Amplitud intercuartil		0.4	

Figura 4.8. Creatinina en sangre según grupos de estudio (p=0.068)

10. Resultados de los parámetros en la analítica general de los lípidos de las pacientes con y sin fractura

En cuanto a los resultados de la analítica realizada a las pacientes de ambos grupos sobre el colesterol sérico, triglicéridos, colesterol HDL y LDL, se observa que no existen diferencias significativas entre estas variables en los grupos de estudio, resultados que se reflejan en la *Tabla 4.11*.

Tabla 4.11. Analítica general. Lípidos séricos

	Grupo		
	Casos (214)	Controles (226)	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
Colesterol (mg/dL)	249.6	245.0	0.338
Triglicéridos (mg/dL)	129.1	136.5	0.197
HDL (mg/dL)	57.6	56.2	0.308
LDL (mg/dL)	165.0	161.2	0.436

11. Resultados de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea de las pacientes con y sin fractura

En el estudio de los resultados obtenidos sobre los marcadores de remodelación ósea de las pacientes estudiadas, y según muestra la *Tabla 4.12*, no existen diferencias significativas entre las medias de la FATR (Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente) y la GLA (Osteocalcina) en los grupos casos y control.

Tabla 4.12. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

	Grupo		
	Casos	Controles	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
FATR (UI/L)	3.0 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 1.2	0.608
GLA (ng/ML)	6.0 $\pm$ 3.3	6.4 $\pm$ 4.1	0.289

12. Resultados de los parámetros de metabolismo mineral de las pacientes con y sin fractura

Los valores obtenidos de calcio, proteínas totales, calcio corregido, fósforo y fosfatasa alcalina, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y las controles (*Tabla 4.13*).

Tabla 4.13. Metabolismo mineral óseo.
Valores séricos

	Grupo		
	Casos	Controles	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
Calcio (mg/dL)	9.7 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 0.6	0.611
Proteínas totales (g/L)	7.5 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 0.5	0.393
Calcio corregido (mg/dL)	9.5 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 0.6	0.846
Fósforo (mg/dL)	3.8 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.6	0.183
Fosfatasa alcalina (UI/L)	89.8 $\pm$ 29.8	85.2 $\pm$ 27.8	0.162

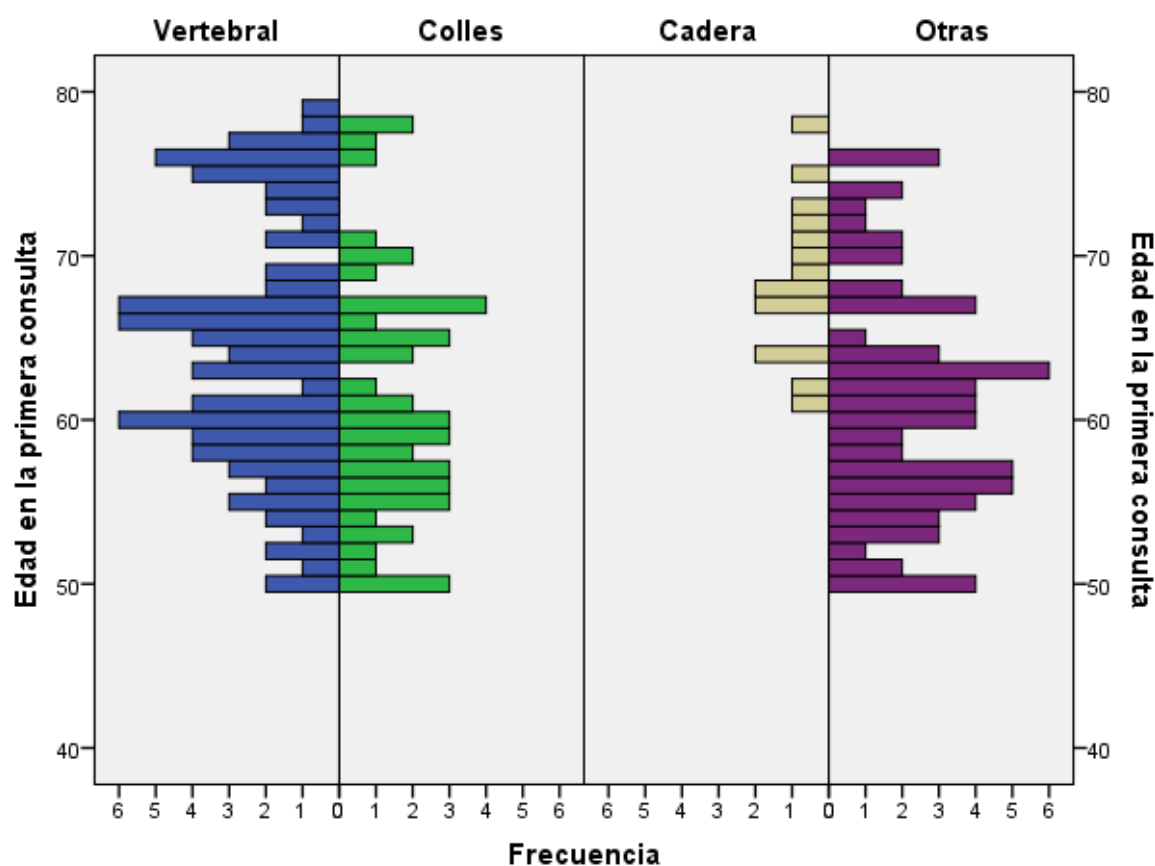
13. Resultados del tipo de fractura que presentan las pacientes

En el estudio de la frecuencia de las distintas fracturas que presentan el grupo de mujeres de los casos, vertebral, colles, cadera y otras, observamos que dentro del grupo formado por las fracturadas, la proporción de FV es significativamente mayor que las fracturas de colles o caderas, siendo las FC las menos frecuentes, tal como se puede apreciar en la *Tabla 4.14* y en la *Figura 4.9*.

Tabla 4.14. Distribución de las fracturas

	Frecuencia	Porcentaje
Vertebral	83	38.8
Colles	46	21.5
Cadera	15	7.0
Otras	70	32.7
Total	214	100.0

Figura 4.9. Tipos de fractura según la edad



14. Comparación del tipo de tensión arterial de los grupos de pacientes controles y casos

Con respecto a las variables estudiadas sobre el tipo de tensión arterial que presentan las mujeres estudiadas: sistólica, diastólica, diferencial, media e HTA, se observa que la proporción de hipertensas es la misma en ambos grupos, así como las medias de las distintas medidas de la tensión arterial, tal como se aprecia en la *Tabla 4.15* y *Tabla 4.16*.

Tabla 4.15. Tensión arterial (en mm de Hg)

	Grupo		
	Casos (214)	Controles (226)	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
Tensión arterial sistólica	142.9 $\pm$ 26.9	142.2 $\pm$ 24.9	0.930
Tensión arterial diastólica	83.8 $\pm$ 11.5	82.9 $\pm$ 12.8	0.171
Tensión arterial diferencial	59.2 $\pm$ 19.2	59.3 $\pm$ 18.2	0.960
Tensión arterial media	87.1 $\pm$ 21.4	87.0 $\pm$ 19.8	0.940

Tabla 4.16. Hipertensión arterial por grupos de estudio

		Grupo				
		Casos		Controles		p-valor
		Recuento	%	Recuento	%	
Hipertensión arterial	Si	45	23.8	52	25.4	0.517
	No	144	76.2	153	74.6	
	Total	189	100.0	205	100.0	

15. Resultados sobre las hormonas calciotropas de las pacientes con y sin fractura

Los datos obtenidos sobre los parámetros de las hormonas calciotropas, PTH, CT y vitamina D, aportan resultados en los que no se aprecian diferencias entre las medias de las hormonas calciotropas, PTH, CT y Vitamina D, en ambos grupos de mujeres estudiadas (*Tabla 4.17*).

Tabla 4.17. Hormonas calciotropas

	Grupo		
	Casos	Controles	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
PTH (ng/mL)	46.4 $\pm$ 22.4	45.2 $\pm$ 22.2	0.568
Calcitonina (ng/mL)	7.7 $\pm$ 4.8	7.8 $\pm$ 4.6	0.903
25-HCC (ng/mL)	24.3 $\pm$ 8.0	24.3 $\pm$ 8.0	0.954

16. Resultados sobre los niveles de Vitamina D de las pacientes con y sin fractura

En la *Tabla 4.18*, se puede observar los resultados obtenidos sobre el nivel de vitamina D por parte de las mujeres estudiadas, en la que se refleja que se reparte por igual en los dos grupos. Además el porcentaje de consumo deficiente-insuficiente, 48.8% - 49.4% en los casos y 51.2% - 50.6% en los controles, es muy superior al consumo óptimo en el que se obtiene 51.8% y 48.2% respectivamente.

Tabla 4.18. Prevalencia de hipovitaminosis (p=0.889)

			Vitamina D		
			Deficiente	Insuficiente	Óptima
Grupo	Casos	Recuento	63	88	57
		%	48,8	49,4	51,8
	Controles	Recuento	66	90	53
		%	51,2	50,6	48,2
Total		Recuento	129	178	110
		%	100.0	100.0	100.0

17. Resultados sobre los valores densitométricos de las pacientes con y sin fractura ajustados por la edad

Las medias de los valores densitométricos obtenidos en la zona vertebral L2 L4 y en la cadera, en los grupos de estudio ajustados por la edad, son significativamente menores en las pacientes fracturadas que en las no fracturadas. *Tabla 4.19*.

Tabla 4.19. Valores densitométricos ajustados por la edad

	Grupo		
	Casos (214)	Controles (226)	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
L2L4 (mg/cm²)	0.778 $\pm$ 0.153	0.902 $\pm$ 0.183	< 0.001
Cuello femoral (mg/cm²)	0.647 $\pm$ 0.103	0.726 $\pm$ 0.133	< 0.001
Trocánter (mg/cm²)	0.540 $\pm$ 0.109	0.613 $\pm$ 0.125	< 0.001
Intertrocánter (mg/cm²)	0.849 $\pm$ 0.151	0.958 $\pm$ 0.177	< 0.001
Total cadera (mg/cm²)	0.716 $\pm$ 0.124	0.810 $\pm$ 0.146	< 0.001

18. Resultados sobre los valores del T-score de las pacientes con y sin fractura ajustados por la edad

En la *Tabla 4.20* se recogen los resultados obtenidos de los T-score en los dos grupos ajustados por la edad, en la que vemos que las medias de los T-scores son significativamente menores en los casos que en los controles.

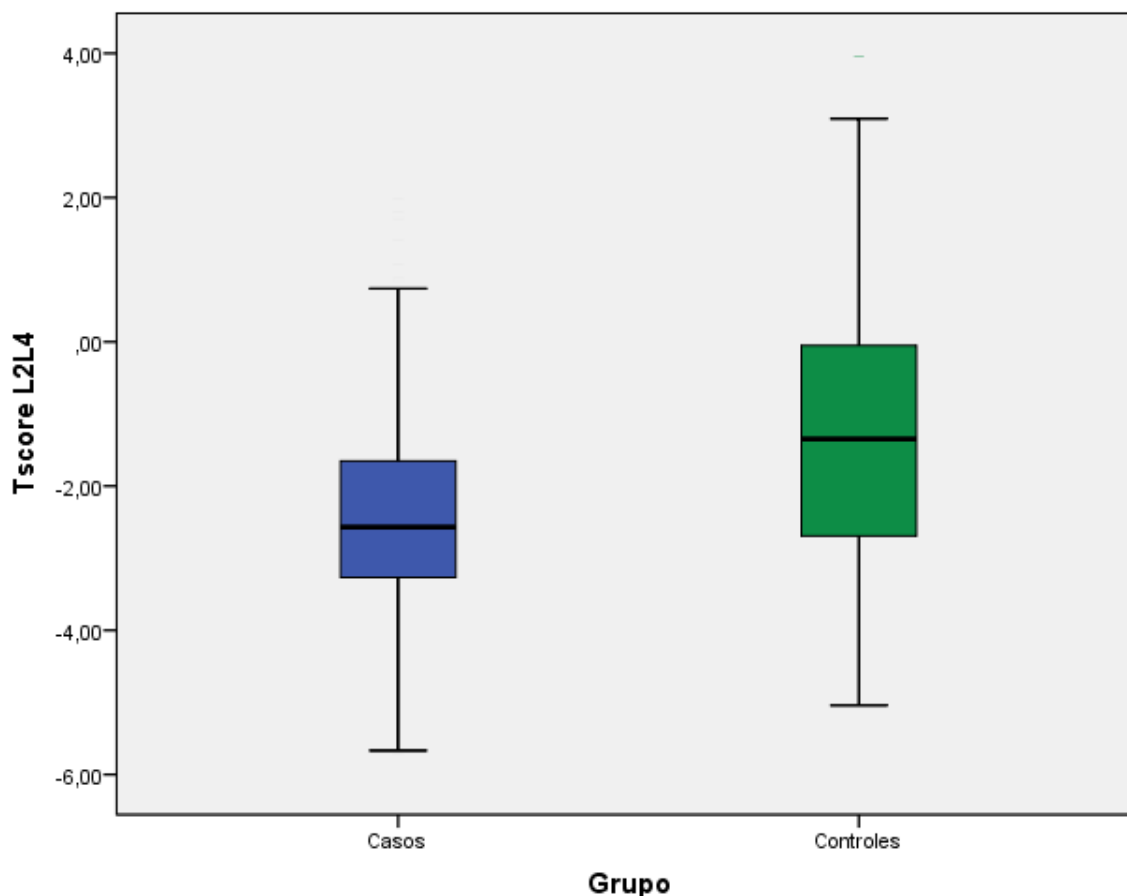
Tabla 4.20. T-score ajustados por la edad

	Grupo		
	Casos	Controles	p-valor
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT	
T-score L2 L4	-2.4 $\pm$ 1.5	-1.3 $\pm$ 1.8	< 0.001
T-score cuello femoral	-1.8 $\pm$ 0.9	-1.0 $\pm$ 1.2	< 0.001
T-score trocánter	-1.5 $\pm$ 1.3	-0.7 $\pm$ 1.5	< 0.001
T-score intertrocánter	-1.8 $\pm$ 1.3	-0.9 $\pm$ 1.5	< 0.001
T-score total cadera	-2.1 $\pm$ 1.3	-1.1 $\pm$ 1.5	< 0.001

En la *Tabla 4.21* y *Figura 4.10* se describe con detalle la distribución de la T-score L2 L4, ajustados por la edad.

Tabla 4.21. Descripción de la distribución del T-score L2 L4 en ambos grupos de estudio

	Grupo		Estadístico	Error típ.
T-score L2L4	Casos	Media	-2.4	0.1
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-2.6
			Límite superior	-2.3
		Mediana	-2.6	
		Desviación típica	1.5	
		Mínimo	-5.7	
		Máximo	2.0	
		Rango	7.7	
		Amplitud intercuartil	1.6	
	Controles	Media	-1.3	0.1
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-1.6
			Límite superior	-1.1
		Mediana	-1.3	
		Desviación típica	1.8	
		Mínimo	-5.0	
		Máximo	3.9	
		Rango	8.9	
		Amplitud intercuartil	2.7	

Figura 4.10. Tscore L2L4 según grupos de estudio ($p < 0.001$)

19. Clasificación de las pacientes, según los resultados de la DXA

Una vez realizada la DXA, en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur, se clasificó a las pacientes, de acuerdo a los actuales criterios de la OMS, que considera como normal a todo valor de T superior a -1 y OP a los valores de DMO inferiores a una T-score < 2.5 en cualquier localización anatómica (columna o extremidad proximal del fémur).

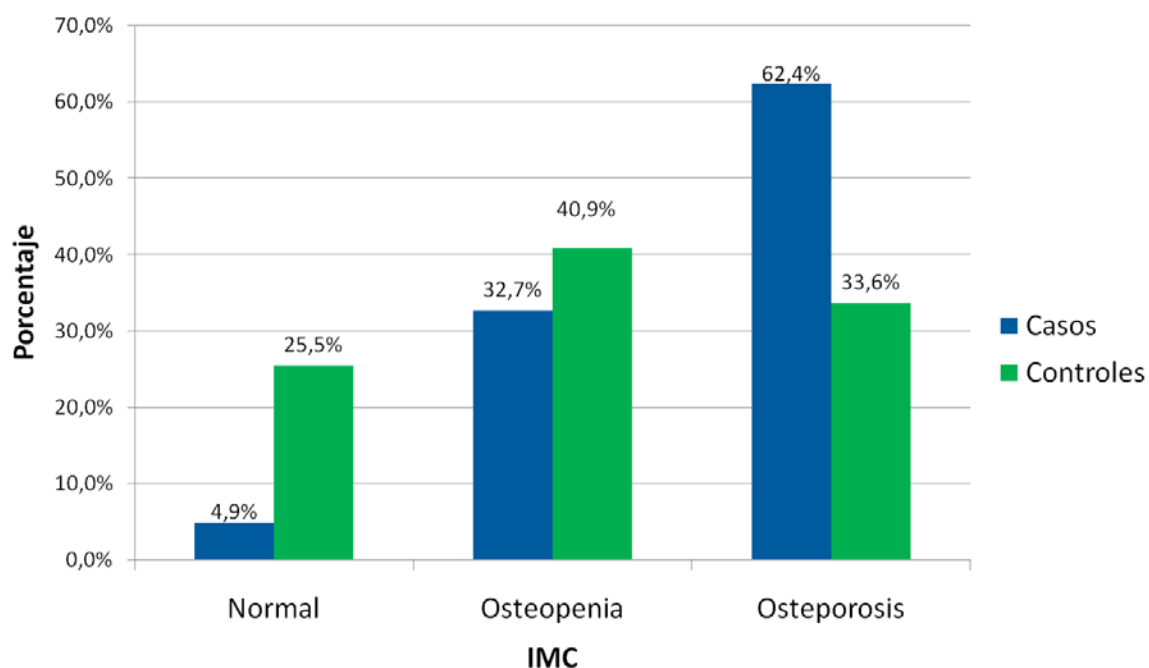
Así se observa en la *Tabla 4.22* y en la *Figura 4.11*, que entre las pacientes que no han sufrido fracturas, la DXA mostró valores normales en el 25.5% de las controles, mientras que entre las fracturadas, solo se observó normalidad en menos del 5.0% de las pacientes y por el contrario, hasta el 62.4% de las mujeres fracturadas, mostraron unos valores densitométricos de OP (T-score < -2.5) hecho

que entre las controles no fracturadas se observó tan sólo en el 33.6% de las pacientes (p-valor< 0.001).

Tabla 4.22. Clasificación de pacientes según DXA (p<0.001)

			Grupo		Total
			Casos	Controles	
	Normal	Recuento	10	56	66
		% columna	4,9%	25,5%	15,5%
	Osteopenia	Recuento	67	90	157
		% columna	32,7%	40,9%	36,9%
	Osteoporosis	Recuento	128	74	202
		% columna	62,4%	33,6%	47,5%
Total		Recuento	205	220	425

Figura 4.11. Clasificación de los pacientes según DXA (p<0.001)



20. Diagnóstico de OP densitométrico en función del lugar anatómico de medición

Destacamos, en la *Tabla 4.23*, que el 53.1% de los casos la densidad ósea es menor que -2.5, en ambas zonas anatómicas estudiadas (columna, cadera), frente al 40.0% de los controles.

Tabla 4.23. Diagnóstico de OP densitométrica en función del lugar anatómico de medición

	Grupo		
	Casos (128) (%)	Controles (74) (%)	P-valor
Columna solo	40 (31.3)	33 (44.6)	<0.001
Cadera solo	15 (11.7)	8 (10.8)	NS
Ambos	68 (53.1)	30 (40.5)	<0.001
Cuello solo	0 (0.0)	0 (0.0)	
Trocánter solo	1 (0.8)	0 (0.0)	
Intertrocánter solo	1 (0.8)	1 (1.4)	
Total solo	3 (2.3)	2 (2.7)	

21. Resultados de los valores del TAC de las pacientes con y sin fractura ajustados por la edad

En la *Tabla 4.24* se presentan los valores obtenidos del TAC ajustados por la edad, observándose que las medias de las medidas del TAC en las zonas vertebrales son significativamente mayores en los controles que en los casos.

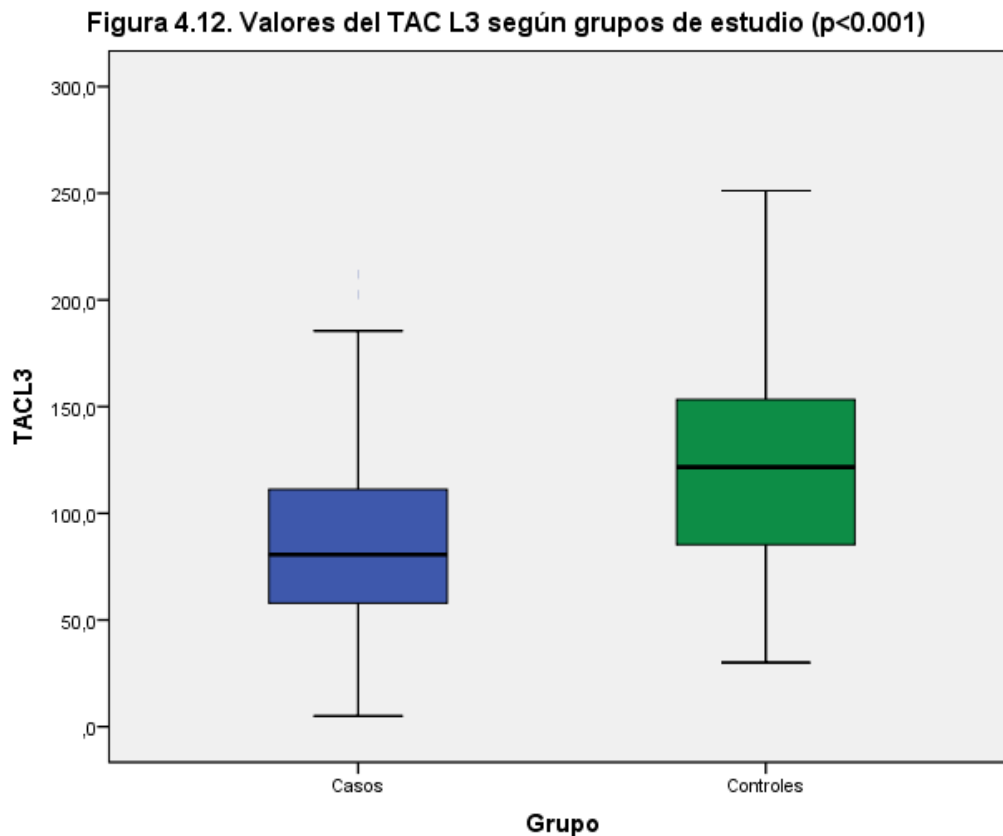
Tabla 4.24. Valores del TAC ajustados por la edad

	Grupo				
	Casos		Controles		p-valor
	Recuento	Media $\pm$ DT	Recuento	Media $\pm$ DT	
TACL2 (mg/cm ³)	113	94.8 $\pm$ 45.3	100	117.4 $\pm$ 46.4	< 0.001
TACL3 (mg/cm ³)	137	86.8 $\pm$ 43.1	122	120.0 $\pm$ 46.1	< 0.001
TACL2L3 (mg/cm ³)	137	91.2 $\pm$ 41.6	124	119.7 $\pm$ 45.1	< 0.001

La máxima diferencia la encontramos en las medidas del TAC L3 en ambos grupos por lo que la hemos analizado con más detalle, tal como se refleja en la *Tabla 4.25* y la *Figura 4.12*.

Tabla 4.25. Descripción de la distribución del TAC L3 en ambos grupos de estudio

	Grupo			Estadístico	Error típ.
TACL3	Casos	Media		86.8	3.7
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	79.5	
			Límite superior	94.1	
		Media recortada al 5%		84.5	
		Mediana		80.9	
		Desviación típica		431	
		Mínimo		5.0	
		Máximo		288.4	
		Rango		283.4	
		Amplitud intercuartil		54.5	
	Controles	Media		120.0	4.2
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	111.8	
			Límite superior	128.3	
		Media recortada al 5%		119.0	
		Mediana		121.7	
		Desviación típica		46.1	
		Mínimo		30.0	
		Máximo		251.2	
		Rango		221.2	
		Amplitud intercuartil		69.5	



22. Resultados de la correlación entre las determinaciones de DMO obtenidas por TAC y DXA

La *Tabla 4.26* recoge las distintas correlaciones entre las medidas de la DMO por TAC. En ella observamos que los coeficientes de correlación lineal de Pearson están comprendidos entre un mínimo de 0.552 (TAC L2 y T-score trocánter) y un máximo de 0.673 (TAC L3 y T-score L2 L4).

Tabla 4.26. Correlación entre la DMO por TAC y DXA ($p<0.001$)

	TACL2	TACL3	TACL2L3
T-score L2L4	0.633	0.673	0.668
N	209	252	254
T-score cuello	0.585	0.610	0.607
N	206	249	251
T-score trocánter	0.552	0.588	0.569
N	206	250	252
T-score intertrocánter	0.594	0.602	0.604
N	206	250	252
T-score total cadera	0.613	0.627	0.626
N	206	250	252

23. Resultados obtenidos al calcular las Curvas ROC

En la Tabla 4.27, se ha relacionado los valores densitométricos T-score con presencia/ausencia de fractura por fragilidad, tomando como punto de corte el dado por la OMS (-2.5) y el punto óptimo obtenido mediante técnica ROC (-1.4).

Tabla 4.27. Sensibilidad y especificad obtenidos según los puntos de corte de la OMS y de la Curva ROC

	-2.5 (OMS)	-1.4 (ROC)
Especificidad	88.6	62.7
Sensibilidad	21.7	71.4

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El estudio de casos y controles que se presenta en éste trabajo, va a permitir detectar los factores de riesgo de la enfermedad de OP, que debido al aumento de la esperanza de vida, la proporción de personas que padecen ésta enfermedad va en aumento.

Hemos incluido en el estudio a un total de 450 mujeres cuyas edades estaban comprendidas entre los 50 y 80 años. De ellas, 214 que habían tenido alguna fractura por fragilidad constituyeron el grupo de casos, mientras que las 236 restantes, sin fracturas, formaron el control.

La edad media de las mujeres con fracturas fue de 62.9 años, superior a la de las controles no fracturadas, que tuvieron 61.5 años, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.047$).

Es bien conocido que la edad es probablemente el factor más importante relacionado con la OP y las fracturas por fragilidad¹⁶⁰⁻¹⁶². En nuestro estudio, hemos comprobado que las mujeres tenían más edad, por lo que, todos los análisis estadísticos posteriores (técnicas de regresión logística y análisis de la covarianza) fueron realizados ajustando por este factor.

En la *Tabla 4.2* se recoge la comparación de algunas variables antropométricas y la ingesta actual de calcio entre los grupos de casos y controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la talla, peso, IMC, perímetro abdominal ni superficie corporal.

Algunos estudios epidemiológicos han descrito a la mujer con OP y fractura osteoporótica como más delgada y con menos talla. La delgadez, es un factor que traduciría la fragilidad propia de estas pacientes^{163,164} y en varias escalas de riesgo se ha recogido que un peso inferior a 51 Kg constituiría un factor independiente para la fractura.

Las personas con peso tienen menos riesgo por varias razones. La grasa corporal extra que las personas tienen aumenta la producción de estrógeno (que protege contra la pérdida rápida de hueso), aumenta el peso que los huesos tienen que soportar (que hace que se hagan más fuertes) y puede aminorar el impacto de los golpes en caso de una caída^{165,166}.

Mientras que el peso extra protege contra la OP, también puede afectar negativamente a todo el cuerpo, aumentando el riesgo de diabetes¹⁶⁷, de HTA, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares. Mantener un peso saludable ha probado disminuir el riesgo de cáncer de colon, de riñón, de pecho y de útero. Cuando todo esto es considerado, la mejor opción para proteger sus huesos no es a través del peso corporal sino usando otros métodos, como el ejercicio y la dieta saludable.

La talla suele ser menor en las pacientes con fracturas por fragilidad y suele traducir la existencia de FV. Recientemente se ha descrito la pérdida de 5 cm en la estatura es un factor de riesgo independiente para la aparición de FC y para la mortalidad, independientemente de la existencia de FV¹⁶⁸.

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el peso, ni en la talla, ni en el IMC. Desconocemos las causas que pueden habernos llevado a estos resultados. Quizás la edad de las pacientes, relativamente jóvenes, 62.9 y 61.5 años respectivamente, hayan podido contribuir. En el caso concreto de la variable IMC, en la *Figura 4.4* se observa que todas las categorías de dicho IMC de los grupos de casos y controles se reparten proporcionalmente por igual en los dos grupos configurados ($p = 0.380$).

Por otra parte, estudiamos algunos estilos de vida de las mujeres participantes en el estudio, concretamente el consumo de tabaco, de alcohol, café y la actividad física en el tiempo libre. Todos estos son factores relacionados con la OP y recogidos en multitud de escalas de riesgo tanto para la aparición de OP densitométrica como para las fracturas por fragilidad¹⁶⁹⁻¹⁷⁴.

Así, observamos en la *Tabla 4.3* que el consumo de tabaco podría constituir un factor de riesgo para la aparición de fracturas por fragilidad en las mujeres de nuestro estudio ($p = 0.050$), estando justamente en el límite de la significación estadística. Nuestros resultados son coherentes con los descritos en la literatura, pues el consumo de tabaco está reconocido como un factor de riesgo para la OP¹⁷⁵ como para las fracturas por fragilidad, sobre todo la de cadera¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. El mecanismo por el que el tabaco afecta al hueso parece ser que es deteriorando la función del osteoblasto¹⁷⁹ y este efecto puede observarse incluso con el consumo de tabaco mascado¹⁸⁰.

En cambio el consumo moderado de alcohol se mostró como un factor protector para la aparición de fracturas, con un valor de $p = 0.028$. La relación entre el consumo de alcohol y la presencia de OP densitométrica por una parte y de fracturas por fragilidad por otra, es motivo de controversia, sobre lo que aún no existe acuerdo.

Por una parte, está bien establecido que el abuso de alcohol es un factor de riesgo tanto para la OP como para las fracturas¹⁸¹⁻¹⁸⁶. En los alcohólicos, la prevalencia de fracturas es mayor que en los abstemios¹⁸³⁻¹⁸⁸ y no solo por el hecho de los alcohólicos tienen más caídas, sino porque existe una afectación directa del alcohol sobre el osteoblasto, inhibiendo su función, de la misma manera que producía el tabaco¹⁷⁹. En cambio, no está tan claro y es motivo de discusión el efecto que el consumo moderado de alcohol tiene sobre el hueso. Así, algunos estudios, indican que el consumo moderado puede ser beneficioso y que aumenta la DMO, reduciendo el riesgo de fractura. En un metaanálisis reciente, realizado por Berg y col¹⁸⁷ encontraron que comparados con los bebedores importantes y los abstemios, las personas que consumían de media a una bebida diaria tenían un menor riesgo de FC, sugiriendo un efecto favorable del consumo moderado de alcohol sobre la DMO. Sin embargo, los mismos autores, concluyen que estos resultados deben tomarse con precaución, pues no es posible establecer un rango preciso de beneficio. En esta misma línea argumental, Kanis y col¹⁸³ encontraron en el estudio CaMos, efectuado en 5939

hombres y 11032 mujeres, que por encima de 2 bebidas de alcohol diarias, se producía un incremento del riesgo de fractura por fragilidad, pero que por debajo de esta cantidad no se incrementaba el mismo. Los autores concluyen que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de fractura, por razones que van más allá de los cambios en la DMO.

Por el contrario, otros estudios indican que incluso el consumo moderado, aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad. Así, un trabajo realizado por Du y colaboradores en China, entre octogenarios y nonagenarios¹⁸⁹, mostró que el consumo moderado de alcohol, incrementaba el riesgo de fracturas, mientras que la actividad física reducía dicho riesgo.

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con el consumo de café, siendo el valor de $p = 0.895$. En algunos estudios se ha relacionado el consumo de café con el riesgo de fractura, sobre todo si este consumo es importante dado que la misma incrementa la excreción urinaria de calcio^{190,191}. En el estudio Framingham¹⁹² se observó que consumir el equivalente a 2 tazas de café o de 4 de té al día, incrementaba el riesgo de fractura, pero dado que el consumo de cafeína se relaciona con otros hábitos y estilos de vida, no pudo establecerse inequívocamente una asociación causa-efecto, pues la misma puede ser indirecta. En otro trabajo, efectuado en esta ocasión en Suecia¹⁹³, mostró los mismos resultados, con un incremento en el riesgo de fractura entre los bebedores intensos de café, establecido en este trabajo en 4 cafés diarios.

En nuestro estudio no estratificamos el consumo de café, sino que recogimos el mismo como una variable dicotómica (bebe o no bebe café), lo cual ha limitado el análisis de los resultados y puede ser una de las razones por la que no hayamos podido establecer una asociación entre el consumo de café y las fracturas.

Nos ha llamado la atención el no encontrar diferencias significativas en la actividad física realizada en el tiempo libre entre las mujeres con y sin fracturas, con un valor de $p = 0.764$. Es bien conocido el efecto beneficioso de la actividad

física sobre el metabolismo mineral óseo por varios mecanismos tanto directos como indirectos, a cualquier edad y tanto en la prevención como en el tratamiento de la OP establecida¹⁹⁴⁻¹⁹⁹. Desconocemos las causas que justifican nuestros hallazgos, que quizás sean debidos al hecho de haber efectuado solamente una valoración transversal, en el momento de la encuesta, cuando es bien conocido que los efectos beneficiosos sobre el hueso se producen sobre todo si el mismo se realiza de manera prolongada a lo largo de mucho tiempo²⁰⁰.

La proporción de mujeres que vivían en el hábitat urbano o rural fue similar en ambos grupos, 67.8% en las mujeres con fractura y 69.6% en las controles, con un valor de $p = 0.721$. Una vez más, se ha descrito en la literatura resultados coincidentes y discrepantes. Así, en algunas series, se ha publicado que la incidencia de fracturas es más elevada en la población que vive en el hábitat rural²⁰¹⁻²⁰³ mientras que en otros, precisamente describen el fenómeno contrario, menor incidencia de fracturas en el área rural²⁰⁴⁻²⁰⁷ y también tenemos autores que encuentran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas áreas²⁰⁸. En una revisión sistemática, resaltó, por una parte, la escasa cantidad de trabajos realizados sobre este tema y por otra, llegó a la conclusión de que en el área rural el riesgo de fractura era menor que en el área urbana²⁰⁹.

Al estudiar el nivel socioeconómico de las pacientes, clasificamos a las mismas en nivel bajo y medio – alto, como puede observarse en la *Tabla 4.4*. Hemos considerado como nivel socioeconómico bajo, a aquellas mujeres que se encontraban por debajo del denominado “umbral de pobreza” tal y como ha sido definido por el Instituto Nacional de Estadística y que establece la pobreza de acuerdo con los ingresos en relación al número de miembros que viven en una unidad familiar²¹⁰.

Nuestro grupo de trabajo ha publicado anteriormente que la pobreza se asocia con una mayor prevalencia de OP y de fracturas por fragilidad, comportándose la pobreza como tal como un factor independiente²¹¹.

Además de la OP, la pobreza se asocia a una mayor prevalencia de todo tipo de enfermedades, no solo infecciosas y con una peor evolución clínica^{162,212-221}. No obstante, en nuestro estudio, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles con respecto a la presencia o ausencia de pobreza.

Desconocemos por qué en nuestro estudio no obtenemos los mismos resultados que en el efectuado por Navarro y colaboradores, en los que la pobreza se asocia a una mayor prevalencia de fracturas^{162,211-213,222}. Quizás pueda deberse al diferente planteamiento metodológico de estos estudios, ya que en el nuestro, partimos de una población de casos, fracturadas y controles, sin fracturas, mientras que en el estudio de Navarro y colaboradores partían de una población pobre o no pobre.

Entre los antecedentes personales, estudiamos la posible asociación entre fracturas y un número de enfermedades muy prevalentes, como son la HTA, la hipercolesterolemia, la urolitiasis, la DM, el hipertiroidismo y las enfermedades reumáticas inflamatorias, especialmente la artritis reumatoide. La mayor parte de estas enfermedades están relacionadas de alguna manera con la OP, ya sea por compartir mecanismos etiopatogénicos o bien por el efecto beneficioso o perjudicial que tiene sobre el hueso la medicación utilizada en el tratamiento de estas enfermedades. No hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre ninguna de estas enfermedades y la presencia de fracturas por fragilidad, hallazgo que nos ha sorprendido.

Así, la hipercolesterolemia se encontró en una proporción casi idéntica entre las mujeres afectas de fracturas y las mujeres controles (50.0% vs 51.3%). Se ha descrito que el tratamiento con estatinas podría ser beneficioso para el metabolismo óseo y algunos estudios sugieren un incremento de la DMO y una reducción del riesgo de fracturas por fragilidad entre los pacientes que consumen habitualmente estatinas²²³⁻²²⁷ que es negado por otros autores²²⁸⁻²³⁰.

En nuestro trabajo no hemos estudiado la medicación que recibían las pacientes, sino tan solo la presencia o ausencia de hipercolesterolemia y dado que no todas los pacientes con hipercolesterolemia consumían estatinas, es por lo que entendemos que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, ya que la enfermedad en si misma no se asocia a una mayor prevalencia de OP.

Lo mismo ha ocurrido con la HTA. Se ha descrito que algunos fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad tienen un efecto beneficioso sobre el hueso e incluso a la viceversa, medicación utilizada en el tratamiento de la OP, tiene un efecto beneficioso sobre la HTA.

Así, es bien conocido que el consumo habitual de tiazidas se asocia a un aumento de la DMO y a una reducción del riesgo de fracturas por fragilidad, que cursa de manera independiente al incremento de la DMO²³¹⁻²³⁴. En el estudio Framingham se observó un descenso en el riesgo de fracturas asociado al uso de tiazidas pero solo en mujeres²³⁴, mientras que en la serie publicada por LaCroix, este descenso fue del 33% y se obtuvo tanto en mujeres como en varones²³⁵.

La disminución del riesgo de nuevas fracturas en los pacientes que toman tiazidas parece deberse al incremento producido en la DMO que a su vez se debe al balance positivo de calcio producido por las tiazidas al aumentar la reabsorción tubular de este mineral, ya que por otra parte, no se ha observado que estos fármacos produzcan una disminución del número de caídas²³³.

Cuando analizamos los datos obtenidos en la historia ginecológica de las mujeres en relación a la prevalencia de fracturas, obtuvimos que las mujeres que habían recibido en algún momento de su vida THS tenían una mayor prevalencia de fracturas (*Tabla 4.7*). Estos resultados pueden parecer en principio incoherentes, pues se ha establecido de manera inequívoca que el uso de THS produce una reducción del riesgo de fracturas, ya sea de manera continua como intermitente²³⁶⁻²⁴¹ y de hecho, el THS fue ampliamente utilizado en el tratamiento

de la OP y la prevención de fracturas por fragilidad hasta la publicación de los datos del estudio “Women of Health Initiative (WHI)” en el que se observó un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos entre las pacientes que usaban estrógenos, con y sin progestágenos, hasta el extremo de sobrepasar los posibles efectos beneficiosos, por otra parte observados sobre el esqueleto, lo que hizo desaconsejar la THS en la prevención y tratamiento de la OP²⁴²⁻²⁴⁹. No obstante, cuando se estudia con detalle la *Tabla 4.7* observamos que en las pacientes que han sufrido una fractura, la prevalencia de histeroanexectomía ascendió al 35.6%, mientras que en el grupo control, son fracturas, la prevalencia fue del 23.5%. Creemos por tanto que la asociación observada entre el uso de THS y las fracturas se deben precisamente al fenómeno opuesto: las pacientes fueron inicialmente histeroanexectomizadas, como consecuencia de esta menopausia quirúrgica desarrollaron una OP y una fractura por fragilidad y el THS es la consecuencia, y no la causa, de ello. La Odds-Ratio que asocia el uso de THS con la presencia o ausencia de histeroanexectomía fue de 1.9 (IC 95%: 1.1-3.3).

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con y sin fracturas y otras variables ginecológicas, como el número de embarazos o de abortos. Algunos estudios han informado sobre la asociación entre el número de embarazos y la DMO, como en el trabajo de Fox y col²⁵⁰, en el que obtuvieron que cada embarazo producía un incremento del 1.4% en la DMO medida por absorciometría fotónica simple en el antebrazo, mientras que otras series describen precisamente el resultado opuesto, como lo ocurrido en el trabajo de Dytfeld quienes establecen una asociación negativa entre el número de embarazos y la lactación con la DMO²⁵¹. Creemos que sobre este apartado no existen aún datos definitivos y que se precisan estudios con series más amplias para poder establecer el efecto beneficioso, perjudicial o neutro del embarazo sobre la DMO.

En la *Tabla 4.9* analizamos los datos de la función renal, determinada por urea, creatinina y ácido úrico en función de la presencia o ausencia de fractura. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los grupos estudios, lo cual por otra parte, era precisamente lo esperado, pues en la OP postmenopáusica los datos analíticos deben ser normales, a menos que existe una patología que justifique la existencia de una OP secundaria a esta enfermedad²⁵²⁻²⁵⁵.

Tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al comparar los lípidos (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos) entre las mujeres con y sin fracturas.

La posible asociación entre los metabolismos lipídico y óseo es un tema de actualidad y algunos autores han establecido algunas posibles relaciones entre ellos, como por ejemplo, la influencia del tratamiento de una enfermedad sobre la otra. Así, algunos autores han establecido que el tratamiento con estatinas podría tener un efecto beneficioso tanto sobre la DMO como sobre la reducción de la tasa de fracturas²⁵⁶⁻²⁶⁴, aunque en una revisión sistemática publicada por Yue en 2010, tras incluir a 3022 mujeres, con una edad media de 62.7 años, concluyó que el uso de estatinas no producía ni incremento en la DMO ni reducía el riesgo de fracturas²²⁸.

A la inversa, algunos tratamientos utilizados en el tratamiento de la OP parecen influir en el metabolismo lipídico. Así se ha descrito que los bifosfonatos y los lípidos comparten vías metabólicas comunes²⁶⁵⁻²⁶⁸, que los estrógenos mejoran el perfil lipídico²⁶⁹⁻²⁷³ o que los esteroides anabolizantes podrían empeorarlos²⁷⁴⁻²⁷⁷.

En nuestro estudio, los valores séricos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos fueron similares en ambos grupos de mujeres con y sin fracturas. En nuestro protocolo de datos no estaba incluido el consumo de estatinas, por lo que no podemos analizar la posible influencia de estos fármacos en la prevalencia de fracturas.

En nuestras pacientes no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MBRO) entre ambos grupos de mujeres, con y sin fracturas. Como marcador de formación utilizamos la osteocalcina y como marcador de resorción la FATR.

El papel de los MBRO en el manejo de la OP aún está por definir. Algunos autores defienden su utilidad como predictores del riesgo de fractura tanto vertebral como de otras fracturas²⁷⁸⁻²⁸¹, habiéndose observado una buena correlación entre los MBRO y la densidad mineral ósea²⁸²⁻²⁸⁶. No obstante, su papel fundamental en la actualidad parece ser el de monitorizar la respuesta al tratamiento, sobre todo a la hora de detectar a los pacientes no cumplidores^{287,288}.

En nuestras pacientes, no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de osteocalcina y de FATR y la existencia o no de fracturas. Esto puede deberse al hecho de que hemos realizado un estudio transversal y probablemente la mayor utilidad de los marcadores se debe cuando sus cambios se monitorizan en el tiempo²⁸⁷⁻²⁹⁰.

Asimismo analizamos las posibles diferencias en los niveles séricos de calcio, proteínas totales, fósforo, calcio corregido en función de las proteínas totales y fosfatasa alcalina, entre las pacientes con y sin fracturas. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en estos valores en ningún caso, lo cual por otra parte es lo que esperábamos, pues en la OP postmenopáusica, los valores séricos de calcio, proteínas totales, fósforo y calcio corregido deben ser normales. Precisamente, el hallazgo de valores alterados, como por ejemplo, la existencia de una hipercalcemia o una hiperproteinemia nos orientaría a la existencia de otra enfermedad de base que estuviera produciendo una OP secundaria, como sería el caso del hiperparatiroidismo primario o de una hipercalcemia tumoral^{279, 291-293}.

Con respecto a la distribución de las fracturas, no hemos efectuado estudios comparativos, pues por el diseño de nuestro estudio, el grupo control no presentó fracturas por fragilidad.

En las 214 mujeres que habían sufrido una fractura, la más frecuente fue la vertebral, que se observó en 83 pacientes (38.8%) y a continuación un compendio de otras fracturas no vertebrales (húmero, tibia, costillas) que se observó en 70 mujeres (32.7%). La fractura menos observada fue la de cadera, que se produjo en 15 casos (7%). Nuestros datos coinciden con los observados en otros estudios epidemiológicos, tanto en nuestro medio, por nuestro grupo de trabajo²⁹¹⁻²⁹³ como por otros nacionales e internacionales²⁹¹⁻²⁹³.

No observamos ninguna asociación entre la presencia de HTA y de fracturas por fragilidad. La prevalencia de mujeres hipertensas fue muy similar en ambos grupos (23.8% en las mujeres con fractura y del 25.4% en las controles). Las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica, diferencial y media fueron muy similares, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas, como se observa en las *Tablas 4.15 y 4.16*.

También estudiamos las posibles diferencias en los niveles séricos de las principales hormonas calciotropas: PTH, calcitonina y vitamina D entre ambos grupos de mujeres postmenopáusicas, con y sin fracturas. De nuevo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos, como se observa en la *Tabla 4.17*.

Pese a no existir diferencias estadísticamente significativas nos gustaría comentar algunos detalles sobre la vitamina D. Aunque tiene nombre de vitamina, esta sustancia es realmente una hormona, con una estructura, receptores y mecanismo de acción muy parecido al de otras hormonas esteroideas^{313, 314}.

Por consenso se ha establecido como valores ideales de vitamina D, cifras de 25-Hidroxicolecalciferol (25-HCC) superiores a 30 ng/mL, pues son los valores a partir de los cuales la PTH sérica no se incrementa³¹⁵⁻³¹⁹. Se considera insuficiencia valores inferiores a 30 ng/mL y superiores a 20 ng/mL y deficiencia cuando la 25-HCC está por debajo de 20 ng/mL^{318, 320-323}.

Aproximadamente la mitad de los casos y de los controles tenían unos valores séricos de 25-HCC inferiores a 30 ng/mL, que es la cifra como considerada óptima por consenso³²⁴⁻³²⁶. Con ello, confirmamos los resultados obtenidos en otros estudios realizados en nuestro país, en los que se observa una importancia prevalencia de hipovitaminosis D no solo entre la población enferma, sino entre la sana. Así, en un estudio efectuado en alumnos de la ULPGC se observó que existía hipovitaminosis D en aproximadamente el 40% de los mismos³²⁷, tratándose de una población sana, joven y con conocimientos de la fisiopatología y las necesidades de vitamina D, además de tener una adecuada disponibilidad de la misma, pues en las Islas Canarias, la irradiación solar es constante a lo largo de todo el año. Estudios con resultados similares se han publicado en España, en la población sana y también en pacientes con distintas patologías^{315, 320,328-339}, por lo que la existencia de una insuficiencia de vitamina D es una realidad³²² que deberíamos afrontar y para la cual quizá no estemos todavía adecuadamente concienciados.

Al estudiar la DMO por DXA, obtuvimos que las pacientes que habían sufrido una fractura por fragilidad tenían valores más bajos de DMO tanto en la columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur en todas las localizaciones anatómicas en las que efectuamos la medición (*Tablas 4.20, 4.21 y Figura 4.10*).

Así, en la columna lumbar, el valor de T-score mostró un valor medio de -2.4 en las pacientes con OP, mientras que en las pacientes sin fracturas la media fue de -1.3, $p < 0.001$ (*Tabla 4.20*). Estos resultados son coherentes con lo publicado en la literatura, pues por una parte, el diagnóstico de OP se establece por la existencia de un valor de DMO inferior a una puntuación T inferior a -2.5, de acuerdo con el documento de consenso de la OMS de 1994³⁴⁰. Por otra parte, se ha demostrado que la disminución de la DMO produce un incremento del riesgo de fractura. Así, se ha publicado que por cada descenso en la DT de la DMO se duplicaba el riesgo de fractura³⁴¹, lo cual constituye una de las fortalezas en la utilización de la densitometría en el estudio de la OP³⁴¹⁻³⁴³.

En la *Tabla 4.23* presentamos el porcentaje de pacientes con OP densitométrica solo en la columna lumbar (L2-L4), solo en alguna localización anatómica de la cadera, en ambas o solo en alguna de ellas. Se define la OP cuando existe un valor inferior a -2.5 en el T-score en una localización cualquiera³⁴⁰.

Cuando hemos clasificado a las mujeres de nuestro estudio en función de sus valores densitométricos, de acuerdo con los criterios de la OMS: normal, osteopenia y OP, observamos en la *Tabla 4.22* que entre las pacientes fracturadas se observa un valor normal de DMO en menos del 5.0% de los casos, mientras que entre las no fracturadas, hasta el 25.0% tienen valores normales de DMO. En el otro extremo, las mujeres fracturadas muestran valores de OP en el 62.4% de los casos, mientras que entre las no fracturadas la proporción de OP, que deberíamos considerar como densitométricas, es del 33.6%.

Con estos datos podemos constatar que la DXA es una prueba muy útil y discriminante, pues la mayor parte de las mujeres fracturadas tienen valores densitométricos de OP, mientras que en el otro extremo, fracturadas con valores normales de DXA se observó en tan solo el 4.9% de las mujeres.

Otra forma de estimar la DMO es la TAC. Con este método, se determina la verdadera DMO, expresada en g/cm^3 . Hemos utilizado este método diagnóstico en el pasado, habiendo en primer lugar descrito los valores de normalidad en la población canaria³⁴⁴ y después publicado algunas series que muestran que esta técnica es tan útil como la DXA para el diagnóstico de la OP²⁹⁷. Sin embargo, tiene el inconveniente de la irradiación, muy importante, así como de la escasa disponibilidad de aparatos de TAC para medir la DMO, en el momento actual, en el que la crisis económica nos ha impuesto una utilización muy restrictiva de los recursos.

Observamos en la *Tabla 4.24* que los valores de DMO obtenidos en la columna lumbar son inferiores en las pacientes que han sufrido una fractura en

comparación con las controles. En todos los casos, el valor de p fue inferior a 0.001, tanto en L2, L3 como en la medición combinada de L2-L3. No existe consenso internacional con los valores de DMO determinados por TAC y la clasificación tradicional de la OMS de normal, osteopenia y OP.

La correlación entre las 2 técnicas densitométricas fue muy buena, con un valor de r superior a 0.5 en todos los casos y que alcanzó una $r=0.673$ en el caso de la columna lumbar, como era de esperar. Estos resultados son similares y coherentes a los publicados por nuestro grupo de trabajo previamente con la misma metodología^{297, 344}.

El último de los objetivos de nuestro estudio, fue el tratar de identificar un punto de corte óptimo, con los valores de DXA ósea, bien en la columna o en la cadera, que permitiese establecer una sensibilidad y una especificidad adecuada para la utilización de esta técnica radiológica, tanto para el diagnostico definitivo (especificidad) como para los estudios de cribaje poblacional (sensibilidad).

Utilizamos como subrogado el valor T-score, que se obtiene relacionando el valor densitométrico de cada paciente con el valor máximo previamente establecido como normal en la población española, por otros estudios en los que nuestro grupo de trabajo ha participado^{298, 344}.

Tras elaborar las correspondientes tablas, hemos observado por una parte, que utilizando el punto de corte de una T-score de -2.5 en la cadera, se obtenía en nuestra población una buena sensibilidad, pues el 88.6% de las pacientes sin fracturas estaban por encima de este valor.

Hemos tratado de encontrar en nuestras pacientes un punto de corte óptimo, diferente del establecido por la OMS, pero el resultado no fue óptimo, porque el valor que obtuvimos fue, para una puntuación de T-score de -1.4 la sensibilidad fue del 71.4% pero la especificidad bajo al 62.7%.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Las pacientes estudiadas presentan una edad media de 62.2 años, siendo de 62.9 años el grupo de mujeres con fractura por fragilidad y de 61.5 años el grupo de las no fracturadas, la mayoría habita en zona urbana y tienen un nivel socioeconómico medio o medio-alto. Entre los factores de riesgo que permitieron establecer una asociación con la presencia de fracturas, encontramos la edad y la menopausia quirúrgica por doble anexectomía.
2. La fractura más frecuente observada fue la vertebral, que se produjo en 83 casos (38.8%) y a continuación otras fracturas no vertebrales (húmero, tibia, costillas) que se produjo en 70 casos (32.7%). La FC fue la menos observada, 15 casos (7.0%).
3. Las mujeres con fracturas por fragilidad mostraron valores de DMO inferiores a las controles tanto en la columna lumbar como en todas las localizaciones de la extremidad proximal, determinada tanto por DXA como por TAC en la columna lumbar.
4. Hasta el 62.4% de las mujeres con fracturas por fragilidad mostraron valores densitométricos de OP, mientras que menos del 5.0% de ellas mostraron valores normales. En el otro extremo, las mujeres sin fracturas, presentaron valores normales de DXA en el 25.5% de los casos y valores de OP en 33.6% de los casos.
5. La correlación entre la determinación de DMO por DXA y por TAC fue muy buena, con unos valores de r superiores a 0.5 en todos los casos y alcanzando hasta $r = 0.673$ en el caso de la columna lumbar.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001; 285:785-95.
2. Kanis JA. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. Osteoporos Int. 2000; 11:669-74.
3. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. Osteoporos Int. 2001;12: 559-64.
4. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess. 2005;9:1-160.
5. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Baltimore, Williams & Wilkins. 1948.
6. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement. 1984;5: 6.
7. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843:1-129.
8. Parfitt AM. Interpretation of bone densitometry measurements: disadvantages of a percentage scale and discussion of some alternatives. J Bone Min Res. 1990; 5: 537.
9. Kanis JA. Assessment of bone mass and osteoporosis. En, Kanis JS, ed: Osteoporosis. Blackwell Science Ltd. 1994:1
10. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 2008;42:467-75.
11. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:769-79.

12. Smith R. Osteoporosis. En: Bulstrode et al. (ed). Osford Texbook of Orthopedics and Trauma. Oxford: Oxford University Press (1ª ed.). 2002: 1324.
13. González Macías J. Fisiopatología de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010; 2 (Supl 2):S5-S17.
14. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect. 1996; 45:387-99.
15. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. Am J Clin Nutr. 1993; 58:187-91.
16. Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. Osteoporos Int. 1992; 2:128-34.
17. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Álvarez R, et al; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc). 2004;123: 85-9.
18. Sosa Henríquez M. Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO). 1996. p. 35-44.
19. Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. Am Fam Physicia. 2004;69: 139-40.
20. Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors. Int J Fertil Womens Med. 2002;47:22-5.
21. Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, Seeman E. The contribution of reduced Peak accrual of bone anda ge-related bone loss to osteoporosis at th espine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. J Bone Miner Res. 2001; 16:1101-7.

22. Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, Seeman E. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16: 1101-7.
23. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab.* 2003;21: 86-90.
24. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1999;10:307-11.
25. Campos MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano MD, García-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11:455-9.
26. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:235-53.
27. Muñoz-Torres M, Alonso G. Nuevo consenso sobre Hiperparatiroidismo primario asintomático. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2004;19:60-3.
28. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21 st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-61.
29. Wojda M, Grzesiuk W. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit.* 1998;4:734-7.
30. Muñoz-Torres M, Alonso G. Nuevo consenso sobre Hiperparatiroidismo primario asintomático. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2004;19:60-3.
31. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21 st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5353-61.
32. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med.* 1994;120:8-11.

33. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
34. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberb ND, Kraag GR, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001;28:2395-9.
35. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:S584-92.
36. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
37. Buchman AL. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002;5:173-80.
38. Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5:71-7.
39. Mundy GR. Myeloma bone disease. *Eur J Cancer* 1998;34:246-51.
40. European Commission. Report on osteoporosis in the European Community: action for prevention. Luxembourg: Office for Official Publications for the European Commission. 1998.
41. North American Menopause Society The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2006;13:862-77.
42. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr.* 2002;87:169-77.
43. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
44. European Commission Scientific Committee on Food 2002; Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium. European Commission, Brussels 2002.
45. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. 2004.

46. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008;208 (suppl 2): 3-13.
47. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. 2006:129-37.
48. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80:Suppl:1689S-1696S. 83. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:F8-F28.
49. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
50. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. J R Soc Health. 1994; 114: 265-9.
51. Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2000;24:1693-701.
52. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. J Bone Miner Metab. 2003;21:86-90.
53. Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2000;24: 1693-701.
54. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Horm Res. 2003;60:77-9.
55. Rapado Errazti A, editor. Osteoporosis secundarias. Madrid: Asociación Hispana Española de Estudio de la Osteoporosis y Metabolismo Mineral (AHOEMO) y Pharma-Consult S. A. 1994.
56. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. Endocr Rev. 1998;19:18-54.
57. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med. 2000; 109:362-70.

58. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res. 1995;10:175-7.
59. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med. 2005;353:595-603.
60. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res. 1997;12: 1761-8.
61. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001; 116:86-8.
62. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected. Spanish population. Osteoporos Int. 2005; 16:603-9.
63. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. Osteoporos Int. 1997;7: 59-64.
64. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. Scientific Review. JAMA. 2002; 288: 1889-97.
65. Raston SH. Genetic markers of bone metabolism. Scand J Clin Lab Invest. 1997; 7: 114-21.
66. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the Worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006; 17: 1726-33.
67. Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. Bone. 2003;32: 468-73.
68. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of Prevalent Fractures on Quality of Life: Baseline Results From the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Mayo Clin Proc. 2010;85: 806-13.
69. Hallberg I, Ek AC, Toss G, Bachrach-Lindstrom M. A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. BMC Nurs. 2010; 9:7.

70. Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int.* 2002;13: 768-76.
71. Sutcliffe A. Impact of osteoporosis on quality of life. *Community Nurse.* 1998;11-2.
72. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1993;36: 750-6.
73. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18:185S-89S.
74. Greendale GA, Silverman SL, Hays RD, Cooper C, Spector T, Kiel D, et al. Health-related quality of life in osteoporosis clinical trials. The Osteoporosis Quality of Life Study Group. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53:75-7.
75. Kanis JA, Minne WH, Meunier PJ, Ziegler R, Allender E. Quality of life and vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1992;2: 161-3.
76. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:11.
77. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 407-13.
78. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporosis fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003; 14:520-4.
79. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Late, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12:989-95.
80. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and woman: an observational study. *Lancet.* 1999; 353:878-82.
81. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and

- 1-year mortality in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 494- 500.
82. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust.* 1997; 167: 404-5.
83. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009; 301:513-21.
84. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Hernández Hernández D, González Pacheco A et al: Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 1993; 101:481-483.
85. Sosa M, Navarro R, Arbelo A. Fractura de cadera: la realidad española. En: Díaz Curiel M, ed. *Actualización en osteoporosis.* Madrid: FHOEMO. 2001; 13-22.
86. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993;14:89-97.
87. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11:577-82.
88. Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis. *Arch Inter Med.* 1991; 151:2026-32.
89. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:221-7.
90. Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2003; 14:19-26.
91. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Ambrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17:716-24.

92. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 716-24.
93. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int.* 1999; 9:206-13.
94. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991; 114:919-23.
95. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2001;12: 85-90.
96. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996; 11:1010-8.
97. Sanf  lix-Genov  s J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiro S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone.* 2010; 47:610-6.
98. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M y el grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2: 9-13.
99. Sosa Henríquez M. Osteoporosis: el dilema de su definición. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:259-60.
100. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-3.

101. Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. *Minerva Med.* 2009; 100:79-94.
102. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009; 301:513-21.
103. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009; 181:265-71.
104. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop.* 2009; 80:525-30.
105. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing.* 1993; 22:285-8.
106. Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Esp Econ Salud.* 2005;4:216-7.
107. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int.* 1992; 2:298-302.
108. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1237-44.
109. Blanco JF, Díaz-Álvarez A, Pedro JAD, Borrego D, Pino JD, Cortés J. Incidence of hip fractures in Salamanca, Spain. Period: 1994-2002. *Arch Osteoporosis.* 2006; 1: 7-12.
110. Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006; 30:11-4.
111. Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int.* 2001; 12:136-9.
112. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2 (Supl 4):S15-20.
113. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2: 3-7.

114. Jódar Gimeno E. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Mortalidad y morbilidad. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2:5-9.
115. Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1: 53-60.
116. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: data from the NEDICES study. *Intern Emerg Med.* 2011; Nov 23.
117. Center JB, Nguyen TV, Schneider D et al. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and women: a observational study. *Lancet.* 1999; 353:878-82.
118. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993; 2:41-4.
119. Sosa Henríquez M. Fisiopatología y epidemiología de la fractura de cadera. *Osteopros. Aten Primar.* 1997; 3:5-7.
120. Vega Rodríguez N, Limiñana Cañal JM, Arbelo Rodríguez A, Medina Henríquez JA, Cabrera Domínguez D, Blázquez Gómez C. et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. *Rev Osteopos Metab Miner.* 2013; 1: 30-35.
121. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp.* 2008; 208 (Supl 1):1-24.
122. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delma PD, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 399-428.
123. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alva E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int.* 2000; 11:265-70.
124. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 2-8.
125. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* 2001; 29: 517-22.

126. Díaz Curiel M, Moro Álvarez MJ. Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas. *Medicine* 2006; 9 Extr 1:15-8.
127. Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209:10-4.
128. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp.* 2008; 28: 1-243.
129. Sosa Henríquez M. Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Errazti A, Díaz Curial M, editores. *Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria*. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Matabólicas Óseas (FHOEMO). 1996; p. 35-44.
130. Sklarin PM, Shoback DM, Langman CB. History and physical examination. Clinical evaluation of bone and mineral disorders. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases disorders of mineral metabolismo*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research. 2003; p. 143-5.
131. Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. *Osteoporosis: una guía para profesionales de la Salud*. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Matabólicas Óseas (FHOEMO). 1997; p. 21-4.
132. Tarantino U, Cannata G, Lecce D, Celi M, Cerocchi I, Iundusi R. Incidence of fragility fractures. *Aging Clin Exp Res.* 2007; 19 (4 Suppl):7-11.
133. Woitge HW, Seibel MJ. Risk Assesment for osteoporosis. II. Biochemical markers of bone turnover: resorption indices. *Clin Lab Med.* 2000; 20:503-52.
134. Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(Supl 3):S12-S21.
135. National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. *Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis*. 2003.
136. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older

- postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2008; 19:607-13.
137. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005; 16:581-9.
138. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004; 35:1029-37.
139. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007; 18:1617-24.
140. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011; 7:357-79. En: Martínez M , Luna F, Peña A. editores. Manual de Osteoporosis. Guía de práctica clínica en la osteoporosis. 2013; p. 109-117.
141. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998; 4:37-8.
142. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ.* 2000;162:1289-94.
143. Weinstein L, Ullery B. Identification of at-risk women for osteoporosis screening. *Am J Obst Gynecol.* 2000;183:547-9.
144. Koh LK, Ben Sedrine W, Torralba TP, Kung LA, Fujiwara S, Chan SP et al. Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 699-705.
145. Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, DeCeulaer F, Ben Sedrine W et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *Q J Med.* 2004; 97: 39-46.

146. Ben Sedrine W, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti M-C, Gelas B et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16: 245-250.
147. Cummings SR, Nevitt NC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73.
148. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density. *JAMA*. 2001;28:2815-22.
149. Workers of bone resorption predict hip .fracture in elderly women: The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Min Res* 11 (10), 1531-1538, Ref.: 42, 1996.
150. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12:519-28.
151. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
152. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1994; 331:821-7.
153. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006 Sep; 90(5):807-24.
154. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009;339 b4229.
155. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabeculaar pattern of the upper end of the fémur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1970; 52A: 457-67.

156. Smith R. Osteoporosis. En: Bulstrode et al. (ed). Osford Texbook of Orthopedics and Trauma. Oxford: Oxford University Press (1ª ed.) 2002: 1324.
157. Hans D, Fuerst T, Guglielmi G, Genant HK. Quantitative ultrasound for assessing bone proprieties. In, Genant HK, Guglielmi G, Jergas M, eds: Bone Densitometry and Osteoporosis. Ed. Springer. 1998: 305.
158. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, densitometría, el T-score y los criterios de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis. Rev Esp Enf Metab Óseas. 2002; 11: 165-6.
159. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. BMJ. 1996; 313:1448-9.
160. Bouxsein ML, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. J Bone Miner Res. 2006; 21:1475-82.
161. Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fracture: looking to the future. Rheumatology (Oxford). 2005;44: 36-40.
162. Navarro MC, Sosa M, Saavedra P, Gil-Antullano SP, Castro R, Bonet M, et al. Anthropometric and gynaecological history according to the socioeconomic status of postmenopausal women: poverty and the menopause. Menopause Inter. 2010;16:12-7.
163. Watts NB. Postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol Surv. 1999; 54:532-8.
164. Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. Bone. 1996;19:407-13.
165. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2010; 25:292-7.
166. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2011; 4:273-82.
167. Yamaguchi T. Bone fragility in type 2 diabetes mellitus. World J Orthop. 2010; 1:3-9.

168. Hillier TA, Lui LY, Kado DM, LeBlanc ES, Vesco KK, Bauer DC, et al. Height loss in older women: risk of hip fracture and mortality independent of vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2012; 27:153-9.
169. Johansen A. QFracture is better than FRAX tool in assessing risk of hip fracture. *BMJ.* 2012;345:e4988.
170. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; 344: 3427.
171. Abrahamsen B. Screening: FRAX in clinical practice. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7:686-8.
172. Bauer DC. FRAX, falls, and fracture prediction: predicting the future. *Arch Intern Med.* 2011;171:1661-2.
173. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2395-411.
174. Vernon S, King R. Using FRAX to assess the risk that an older person will suffer a fragility fracture. *Br J Community Nurs.* 2011;16:534, 6, 8-9.
175. Ill PO, Alexandre C. Le tabac facteur de risque de l'osteoporose. Mythe ou realite?. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993; 60:280-6.
176. Hoidrup S, Prescott EI, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobaksrygning og risiko for hoftebrud hos maend og kvinder. Resultater fra Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier. *Fra Sundhedsstyr.* 2001; 163:5532-6.
177. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol.* 2000; 29:253-9.
178. Hoidrup S, Gronbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Epidemiol Rev.* 1999;150:1085-93.
179. de Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco

- consumption in osteoporosis in middle-aged men. Clin Orthop Relat Res. 1983; 179:107-15.
180. Spangler JG, Quandt S, Bell RA. Smokeless tobacco and osteoporosis: a new relationship? Med Hypotheses. 2001;56:553-7.
181. Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick DS. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. Osteoporos Int. 2007;18:593-602.
182. Cawthon PM, Harrison SL, Barrett-Connor E, Fink HA, Cauley JA, Lewis CE, et al. Alcohol intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men. J Am Geriatr Soc. 2006;54:1649-57.
183. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Inter. 2005;16:737-42.
184. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaelsson K, Alberts A, Persson I, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. Arch Intern Med. 2001;161:983-8.
185. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. Epidemiol Rev. 1999;149:993-1001.
186. Hemenway D, Azrael DR, Rimm EB, Feskanich D, Willett WC. Risk factors for wrist fracture: effect of age, cigarettes, alcohol, body height, relative weight, and handedness on the risk for distal forearm fractures in men. Epidemiol Rev. 1994;140:361-7.
187. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Jr., et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. Am J Med. 2008;121:406-18.
188. Yuan Z, Dawson N, Cooper GS, Einstadter D, Cebul R, Rimm AA. Effects of alcohol-related disease on hip fracture and mortality: a retrospective cohort study of hospitalized Medicare beneficiaries. Am J Public Health. 2001;91:1089-93.
189. Du F, Birong D, Changquan H, Hongmei W, Yanling Z, Wen Z, et al. Association of osteoporotic fracture with smoking, alcohol consumption, tea

- consumption and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:327-31.
190. Kynast-Gales SA, Massey LK. Effect of caffeine on circadian excretion of urinary calcium and magnesium. *J Am Coll Nutr*. 1994;13:467-72.
 191. Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr*. 1993;123:1611-4.
 192. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Epidemiol Rev*. 1990;132:675-84.
 193. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 2006;17:1055-64.
 194. Muir JM, Ye C, Bhandari M, Adachi JD, Thabane L. The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: a retrospective analysis from the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:253.
 195. Karl Karlsson M, Erik Rosengren B. Physical activity as a strategy to reduce the risk of osteoporosis and fragility fractures. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10:527-36.
 196. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, Davison KS, Berger C, Forsmo S, et al. Physical activity, body mass index and bone mineral density-associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*. 2012;50:401-8.
 197. Schmitt NM, Schmitt J, Doren M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. *Maturitas*. 2009;63:34-8.
 198. Mika A, Fernhall B, Mika P. Association between moderate physical activity, spinal motion and back muscle strength in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Disabil Rehabil*. 2009;31:734-40.
 199. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*. 2005;35:779-830.

200. Kannus P. Preventing osteoporosis, falls, and fractures among elderly people. Promotion of lifelong physical activity is essential. *BMJ*. 1999;318:205-6.
201. Gomez Navarro R. Prevalencia de los factores de riesgo de fractura por fragilidad en varones de 40 a 90 años de una zona básica de salud rural. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85:491-8.
202. Pagonis T, Givissis P, Pagonis A, Petsatodis G, Christodoulou A. Osteoporosis onset differences between rural and metropolitan populations: correlation to fracture type, severity, and treatment efficacy. *J Bone Miner Metab*. 2012;30:85-92.
203. Saw A, Sallehuddin AY, Chuah UC, Ismail MS, Yoga R, Hossain MG. Comparison of fracture patterns between rural and urban populations in a developing country. *Singapore Med J*. 2010;51:702-8.
204. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:466-70.
205. Melton LJ, 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int*. 1999;9:29-37.
206. Mannius S, Mellstrom D, Oden A, Rundgren A, Zetterberg C. Incidence of hip fracture in western Sweden 1974-1982. Comparison of rural and urban populations. *Acta Orthop*. 1987;58:38-42.
207. Sernbo I, Johnell O, Andersson T. Differences in the incidence of hip fracture. Comparison of an urban and a rural population in southern Sweden. *Acta Orthop*. 1988;59:382-5.
208. Rosengren BE, Ahlborg HG, Gardsell P, Sernbo I, Daly RM, Nilsson JA, et al. Bone mineral density and incidence of hip fracture in Swedish urban and rural women 1987-2002. *Acta Orthop*. 2010;81:453-9.
209. Brennan SL, Pasco JA, Urquhart DM, Oldenburg B, Hanna FS, Wluka AE. The association between urban or rural locality and hip fracture in community-based adults: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64:656-65.

210. Estadística INd. La pobreza y su medición. Presentación de diversos métodos de obtención de medidas de pobreza. 2008;6-25.
211. Navarro MC, Sosa M, Saavedra P, Lainez P, Marrero M, Torres M, et al. Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2009;20:393-8.
212. Navarro MC, Saavedra P, E DEM, Castro R, Bonet de La NM, Sosa M. Morbilidad en mujeres postmenopausicas pobres. *Rev Med Chil.* 2010;138:188-95.
213. Navarro M del C, Saavedra P, Jodar E, Gomez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol.* 2013;78:681-6.
214. Vaid N, Fekadu S, Alemu S, Dessie A, Wabe G, Phillips DI, et al. Epilepsy, poverty and early under-nutrition in rural Ethiopia. *Seizure.* 2012;21:734-9.
215. Ramirez SM, Villarejo D. Poverty, housing, and the rural slum: policies and the production of inequities, past and present. *Am J Public Health.* 2012;102:1664-75.
216. Guedes GR, Brondizio ES, Barbieri AF, Anne R, Penna-Firme R, D'Antona AO. Poverty and Inequality in the Rural Brazilian Amazon: A Multidimensional Approach. *Hum Ecol.* 2012;40:41-57.
217. Quah C, Boulton C, Moran C. The influence of socioeconomic status on the incidence, outcome and mortality of fractures of the hip. *J Bone Joint Surgery British volume.* 2011;93:801-5.
218. Court-Brown CM, Aitken SA, Ralston SH, McQueen MM. The relationship of fall-related fractures to social deprivation. *Osteoporos Int.* 2011;22:1211-8.
219. Lessard R, Raynault MF. Public health and poverty. *Can J Public Health.* 2009;100:245-8.
220. Zimmer Z. Poverty, wealth inequality and health among older adults in rural Cambodia. *Soc Sci Med.* 2008;66:57-71.
221. Simmons LA, Braun B, Charnigo R, Havens JR, Wright DW. Depression and poverty among rural women: a relationship of social causation or social selection? *J Rural Health.* 2008;24:292-8.

222. Regidor E, Calle ME, Navarro P, Dominguez V. Trends in the association between average income, poverty and income inequality and life expectancy in Spain. *Soc Sci Med*. 2003;56:961-71.
223. McCandless LC. Statin use and fracture risk: can we quantify the healthy-user effect? *Epidemiology*. 2013;24:743-52.
224. Jansen JO, Lord JM, Thickett DR, Midwinter MJ, McAuley DF, Gao F. Clinical review: Statins and trauma - a systematic review. *Crit Care*. 2013;17:227.
225. Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Lehenkari P, Junnila SY, Neuvonen PJ, Ruokoniemi P, et al. Statins and hip fracture prevention--a population based cohort study in women. *PloS one*. 2012;7:48095.
226. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Reports*. 2012;32:511-9.
227. Luisetto G, Camozzi V. Statins, fracture risk, and bone remodeling. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:32-7.
228. Yue J, Zhang X, Dong B, Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause*. 2010;17:1071-9.
229. Esposito K, Capuano A, Sportiello L, Giustina A, Giugliano D. Should we abandon statins in the prevention of bone fractures? *Endocrine*. 2013.
230. Toh S, Hernandez-Diaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:627-40.
231. Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Int Med*. 2001;250:51-6.
232. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1107-15.
233. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:666-73.

234. Felson DT, Sloutsis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. JAMA. 1991;265:370-3.
235. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. N Eng J Med. 1990;322:286-90.
236. Cheng MH, Chen JF, Fuh JL, Lee WL, Wang PH. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. J Obstet Gynaecol. 2012;51:153-66.
237. Chlebowski RT, Prentice R. Tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008;359:2172-3.
238. Gehlbach SH, Avrunin JS, Puleo E, Spaeth R. Fracture risk and antiresorptive medication use in older women in the USA. Osteoporos Int. 2007;18:805-10.
239. Barrett-Connor E, Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. Annu Rev Public Health. 2005;26:115-40.
240. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA. 2004;291:2212-20.
241. Teede HJ. Controversies in HRT. Aust Fam Physician. 2002;31:413-8.
242. Pinkerton JV. After the Women's Health Initiative--Menopausal Women and Hormone Therapy. Virtual Mentor. 2005;7(11).
243. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004;291:2947-58.
244. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-12.
245. Gratsianskii NA. Gormonal'naia zamestitel'naia terapiia u zhenshchin v postmenopauze ne preduprezhdaet razvitiia KBS i sviazana s uvelicheniem

- riska dla zdrowia w tselom. Okonchatel'nye rezul'taty issledovaniia effektivnosti gormonal'noi zamestitel'noi terapii v pervichnoi profilaktike v ramkakh Initsiativy "Zdorov'e zhenshchin" i dannye nekotorykh drugikh issledovani. Kardiologiya. 2003;43:77-9.
246. Lopes P. Que penser des resultats de la Women's Health Initiative (WHI) et de la Million Women Study (MWS) qui remettent en question l'interet du traitement hormonal de la menopause? J Gynaecol, Obstet Biol Reprod. 2003;32:500-2.
247. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003;289:3243-53.
248. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA. 2003;289:2673-84.
249. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
250. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res. 1993;8:901-8.
251. Dytfeld J, Horst-Sikorska W. Ciazta, laktacja a gestosc mineralna kosci. Ginekol Pol. 2010;81:926-8.
252. Anai T, Tomiyasu T, Arima K, Miyakawa I. Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein: a report of two cases. J Obstet Gynaecol Res. 1999;25:63-7.
253. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2931-6.

254. Christiansen C. What should be done at the time of menopause? Am J Med. 1995;98:56S-9S.
255. Yendt ER, Cohanin M, Jarzylo S, Jones G, Rosenberg G. Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. J Bone Miner Res. 1993;8:1045-52.
256. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. Arch Intern Med. 2002;162:537-40.
257. Gotoh M, Mizuno K, Ono Y, Takahashi M. Fluvastatin increases bone mineral density in postmenopausal women. J Med Sci. 2011;57:19-27.
258. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsialogiannis E, Tsiridis E, et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:1435-63.
259. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. Oral diseases. 2006;12:85-101.
260. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. Am J Med. 2005;118:1414.
261. Kaji H, Kanatani M, Sugimoto T, Chihara K. Statins modulate the levels of osteoprotegerin/receptor activator of NFkappaB ligand mRNA in mouse bone-cell cultures. Hormo Metab Res. 2005;37:589-92.
262. Gonyeau MJ. Statins and osteoporosis: a clinical review. Pharmacotherapy. 2005;25:228-43.
263. Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, Gumuser G, Tuzun C. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. Clin Rheumatol. 2005;24:447-52.
264. Edwards CJ, Russell RG, Spector TD. Statins and bone: myth or reality? Calcif Tissue Int. 2001;69:63-6.
265. Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging-role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. Immun Ageing. 2007;4:1.

266. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol*. 2001;59:193-202.
267. Ciosek CP, Jr., Magnin DR, Harrity TW, Logan JV, Dickson JK, Jr., Gordon EM, et al. Lipophilic 1,1-bisphosphonates are potent squalene synthase inhibitors and orally active cholesterol lowering agents in vivo. *J Biolog*. 1993;268:24832-7.
268. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res*. 1992;33:1657-63..
269. Isotton AL, Wender MC, Casagrande A, Rollin G, Czepielewski MA. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:207-13.
270. Balci H, Altunyurt S, Acar B, Fadiloglu M, Kirkali G, Onvural B. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide and plasma lipids in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;50:289-93.
271. Odmark IS, Backstrom T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estadiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 2004;48:137-46.
272. Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, von Schoultz B. Serum lipids in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy. *Maturitas*. 2004;47:123-9.
273. Knopp RH, Aikawa K, Knopp EA. Estrogen therapies, lipids, and the heart disease prevention controversy. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5:477-82.
274. Lajarin F, Zaragoza R, Tovar I, Martinez-Hernandez P. Evolution of serum lipids in two male bodybuilders using anabolic steroids. *Clin Chem*. 1996;42:970-2.
275. Labib M, Haddon A. The adverse effects of anabolic steroids on serum lipids. *Annals of clinical biochemistry*. 1996;33:263-4.

276. Zuliani U, Bernardini B, Catapano A, Campana M, Cerioli G, Spattini M. Effects of anabolic steroids, testosterone, and HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders. *Int J Sport Med.* 1989;10:62-6.
277. Alen M, Rahkila P, Marniemi J. Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int J Sports Med.* 1985;6:139-44.
278. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Chiba Y, Akiba T, et al. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2013;24:887-97.
279. Romero Barco CM, Manrique Arijá S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin.* 2012;8:149-52.
280. Szulc P. Biochemical bone turnover markers and osteoporosis in older men: where are we? *J Osteoporos.* 2011;2011:704015.
281. Mihaljevic I, Mudri D, Smolic R, Smolic M, Tucak-Zoric S. Biochemical bone turnover markers: significance in patients with osteoporosis. *Coll Antropol.* 2009;33:21-4.
282. Ataoglu MB, Atik OS, Gul O, Sarikaya B, Gormeli G, Ozturk BY, et al. Osteoporoz tedavisinin etkinliginin degerlendirilmesinde kemik dongusu biyokimyasal belirtecleri ve kemik mineral yogunlugu olcumlerinin karsilastirilmesi. *Eklemler Hastaliklari Cerrahisi.* 2013;24:82-6.
283. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, et al. Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone.* 2010;46:935-9.
284. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45:221-58.

285. Khastgir G, Studd JW, King H, Abdalla H, Jones J, Carter G, et al. Changes in bone density and biochemical markers of bone turnover in pregnancy-associated osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:716-8.
286. Diagnostics: the correlation of bone mineral density and biochemical markers to fracture risk--where do we go from here? Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis and osteopenia. Indianapolis, Indiana, September 7-8, 1995. The Osteoporosis Global Medical Conference. *Calcif Tissue Int.* 1996;59:1-37.
287. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract.* 2009;63:19-26.
288. Bollerslev J. Biochemical markers used in the diagnosis and monitoring of osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994;219:33-5.
289. Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2003;33:150-8.
290. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone.* 1999;24:237-44.
291. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:244-60.
292. Tomita A. [Serum biochemical parameters in osteoporosis]. *Nihon rinsho JpnJ Clin Med.* 1994;52:2291-4.
293. Lorenc R. Diagnostyka biochemiczna w osteoporozie. *Przegląd lekarski.* 1994;51:388-90.
294. Sosa M, Saavedra P, Gomez de Tejada MJ, Mosquera J, Perez-Cano R, Olmos JM, et al. Beta-blocker use is associated with fragility fractures in postmenopausal women with coronary heart disease. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23:112-7.

295. Arboleya L, Diaz-Curiel M, Del Rio L, Blanch J, Diez-Perez A, Guanabens N, et al. Prevalence of vertebral fracture in postmenopausal women with lumbar osteopenia using MorphoXpress(R) (OSTEOXPRESS Study). *Aging Clin Expl Res.* 2010;22:419-26.
296. Sosa M, Saavedra P, Jodar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese postmenopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Expl Res.* 2009;21:27-32.
297. Sosa M, Jodar E, Saavedra P, Navarro MC, Gomez de Tejada MJ, Martin A, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med.* 2008;19:51-6.
298. Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Perez-Cano R, Guerra GM, et al. Postmenopausal women with colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. *J Clin Densitom.* 2005;8:430-5.
299. Sosa M, Segarra MC, Hernandez D, Gonzalez A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing.* 1993;22:285-8.
300. Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M, et al. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom.* 2011;14:359-66.
301. Pike CT, Birnbaum HG, Schiller M, Swallow E, Burge RT, Edgell ET. Prevalence and costs of osteoporotic patients with subsequent non-vertebral fractures in the US. *Osteoporos Int.* 2011;22:2611-21.
302. Naing S, Benjamin A, Barengolts E. Prevalence and follow-up of vertebral osteoporotic fractures in white and African American men with back pain. *Endocr Pract.* 2009;15:499-500.
303. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.

304. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002;51:654-8.
305. Morrison A, Fan T, Sen SS, Weisenfluh L. Epidemiology of falls and osteoporotic fractures: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:9-18.
306. Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006;30:11-4.
307. Guggenbuhl P, Meadeb J, Chales G. Osteoporotic fractures of the proximal humerus, pelvis, and ankle: epidemiology and diagnosis. *Joint, Bone, Spine*. 2005;72:372-5.
308. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos*. 2005;16:3-7.
309. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-7.
310. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res*. 2000;54:58-63.
311. Baron YM, Brincat M, Galea R, Baron AM. The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. *Calcif Tissue Int*. 1994;54:365-9.
312. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208.
313. Lang BA. Premena cholekalciferolu (vitaminu D3) ve steroidni hormon. Ucinne metaboly cholekalciferolu. *Vnitr Lek*. 1985;31:1001-6.
314. DeLuca HF. The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story. *Harvey Lect*. 1979;75:333-79.
315. Weisman Y. Vitamin D deficiency and insufficiency. *Isr Med Assoc J*. 2013;15:377-8.
316. Shin YH, Kim KE, Lee C, Shin HJ, Kang MS, Lee HR, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1475-80.

317. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153-8.
318. Ben-Shoshan M. Vitamin D deficiency/insufficiency and challenges in developing global vitamin D fortification and supplementation policy in adults. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82:237-59.
319. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2630-3.
320. Boucher BJ. The problems of vitamin d insufficiency in older people. *Aging Dis.* 2012;3:313-29.
321. Ringe JD, Kipshoven C. Vitamin D-insufficiency: An estimate of the situation in Germany. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:72-80.
322. Peterlik M. Vitamin D insufficiency and chronic diseases: hype and reality. *Food Funct.* 2012;3:784-94.
323. Heaney RP. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcif Tissue Int.* 2013;92:177-83.
324. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2010;104:612-9.
325. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biolo.* 2010;121:4-6.
326. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Medical J Australias.* 2006;185:268-72.
327. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana E, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MV, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr.* 2011;58:255-7.

328. Aly WW, Hussein MA, Moahamed Ebeid S, Mortagy AK. Prevalence of vitamin D insufficiency among community dwelling elderly in Dakahlia as a representative of rural areas in Egypt. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 43:299-308.
329. Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasyndh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC nephrol*. 2013;14:206.
330. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013;5:523-31.
331. Montero-Arias F, Sedo-Mejia G, Ramos-Esquivel A. Vitamin d insufficiency and asthma severity in adults from costa rica. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2013;5:283-8.
332. Legarda M, Gordon G, Lloyd C, Baumann U, Kelly DA, Shaw N, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplant*. 2013;17:631-7.
333. Di Rosa M, Malaguarnera M, Zanchi A, Passaniti A, Malaguarnera L. Vitamin D3 insufficiency and colorectal cancer. *Cri Rev Oncol Hematol*. 2013.
334. Poowuttikul P, Thomas R, Hart B, Secord E. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in HIV-Infected Inner City Youth. *J Int Associ Provi AIDS Care*. 2013; 12:301-305.
335. Rylander M, Verhulst S. Vitamin D insufficiency in psychiatric inpatients. *J Psychiatri Pract*. 2013;19:296-300.
336. Lee SG, Lee YH, Kim KJ, Lee W, Kwon OH, Kim JH. Additive association of vitamin D insufficiency and sarcopenia with low femoral bone mineral density in noninstitutionalized elderly population: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2010. *Osteoporos*. 2013.
337. Torun E, Gonullu E, Ozgen IT, Cindemir E, Oktem F. Vitamin d deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:631845.
338. Johnson AL, Smith JJ, Smith JM, Sanzone AG. Vitamin D Insufficiency in Patients with Acute Hip Fractures of all Ages and both Sexes in a Sunny Climate. *J Orthop Trauma*. 2013

339. Lu HK, Zhang Z, Ke YH, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover. *PloS One*. 2012;7:47264.
340. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
341. Davison KS, Kendler DL, Ammann P, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, et al. Assessing fracture risk and effects of osteoporosis drugs: bone mineral density and beyond. *Am J Med*. 2009;122:992-7.
342. Lofman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom*. 2000;3:177-86.
343. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, Mukaiyama K, Kato H. Unilateral vs Bilateral Hip Bone Mineral Density Measurement for the Diagnosis of Osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2013; 30: 1-8
344. Sosa M, Hernandez D, Estevez S, Rodriguez M, Liminana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom*. 1998;1:385-93.

ANEXOS

VIII. Anexos

Anexo 1. Hoja de Recogida de Datos

Anexo 2. Consentimiento Informado

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**RECOGIDA DE DATOS**

Título del Estudio: *Factores de riesgo asociados a fracturas por fragilidad.*

HC:

Grupo: ☐ Control ☐ Caso

Edad:

Características Antropométricas

Talla (cm): Peso (Kg): IMC (Kg/m²):
Superficie corporal (m²):
Perímetro abdominal (cm):
Ingesta de calcio:

Características del Estilo de Vida

Tabaco: ☐ Sí ☐ No
Alcohol: ☐ Sí ☐ No
Café: ☐ Sí ☐ No
Actividad física: ☐ Sí ☐ No

Características del Hábitat y nivel socioeconómico

Hábitat: ☐ Urbano ☐ Rural
Nivel Socioeconómico: ☐ Bajo ☐ Medio - alto

Registro de Tensión Arterial (T/A)

T/A Sistólica: ☐ Sí ☐ No T/A Diastólica: ☐ Sí ☐ No
T/A Diferencial: ☐ Sí ☐ No T/A Media: ☐ Sí ☐ No
Hipertensión Arterial: ☐ Sí ☐ No

Antecedentes personales patológicosHipercolesterolemia: ☐ Sí ☐ NoHipertensión Arterial: ☐ Sí ☐ NoDiabetes: ☐ Sí ☐ NoUrolitiasis: ☐ Sí ☐ NoHipertiroidismo: ☐ Sí ☐ NoEnfermedad Reumática: ☐ Sí ☐ No**Historia Ginecológica**Recibió THS: ☐ Sí ☐ NoCausa menopausia: ☐ No menopausia ☐ Natural☐ Quirúrgica ☐ Química

Edad menopausia: _____

Número de embarazos: _____

Número de abortos: _____

Resultados parámetros de analítica general

Urea: _____ Creatinina: _____

Ácido úrico: _____ Colesterol sérico: _____ Triglicéridos: _____

HDL: _____ LDL: _____

Marcadores de Remodelación Ósea

FATR: _____

Resultados parámetros de metabolismo mineral

Calcio: _____ Proteínas totales: _____

Calcio corregido: _____ Fósforo: _____

Fosfatasa alcalina: _____

Tipo de Fractura diagnosticada

Vertebral: ☐ Sí ☐ No

Colles: ☐ Sí ☐ No

Cadera: ☐ Sí ☐ No

Otras: _____

Resultados de hormonas calciotropas

PTH: _____

CTH: _____

Vitamina D: _____

Resultados del consumo Vitamina D

Deficiente: ☐ Sí ☐ No

Insuficiente: ☐ Sí ☐ No

Óptimo: ☐ Sí ☐ No

Resultados medidas densitométricas

L2 L4: _____

Cuello Femoral: _____

Trocánter: _____

Intertrocanter: _____

Total de Cadera: _____

Resultados medidas TAC

TAC L2: _____

TAC L3: _____

TAC L2 L3: _____

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: *Factores de riesgo asociados a fracturas por fragilidad*

Centro: Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

Yo:.....
(nombre y apellidos del paciente que acepta participar en el estudio)

- ☐ He leído la hoja de información que me han dado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con el **Dr.**.....
(nombre y apellidos del investigador)
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1- Cuando quiera.
 - 2- Sin dar explicaciones.
 - 3- Sin que esto repercuta en mi atención médica.
- ☐ Doy libremente mi conformidad para **PARTICIPAR** en el estudio: *Factores de riesgo asociados a fracturas por fragilidad*.
- ☐ Doy libremente mi conformidad para que utilicen los datos clínicos de mi proceso que estimen oportunos en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Nombre y apellidos de la persona que acepta participar en el estudio. DNI	Nombre y apellidos el investigador. DNI
Lugar y Fecha:	Lugar y Fecha:
Firma	Firma