

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA**



**TENDENCIA SECULAR DE LA INCIDENCIA DE LA  
FRACTURA DE CADERA EN CANTABRIA**  
**(1988-2010)**

**SECULAR TREND IN HIP FRACTURE INCIDENCE IN CANTABRIA**  
**(1988-2010)**

---

**Magdalena Fernández García**

**Directores del Proyecto:**

**Dr. José Luis Hernández Hernández**

**Dr. José Manuel Olmos Martínez**

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado del empeño, el esfuerzo y la colaboración de muchas personas. Por ello, quiero expresar mi cariño y mi agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a su realización.

En primer lugar, a los Directores de esta Tesis Doctoral, Dr. José Luís Hernández Hernández y Dr. José Manuel Olmos Martínez, por su confianza y por sus valiosos consejos.

Al equipo del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por facilitarme la labor de identificación y revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en nuestro centro durante los años que abarca esta Tesis Doctoral.

A las Dras. Laura Velasco y Josefina Martínez por su participación en la recogida de datos en los Hospitales Sierrallana y Laredo. A Silvia Casado Casuso, farmacéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Cantabria, por su inestimable ayuda en la recogida de los datos referentes al consumo de fármacos en Cantabria.

A las Dras. Carmen Valero, Isabel Jiménez y Sara Díaz Angulo por el cariño y el apoyo que me han demostrado durante todos estos años.

A la Dra. Victoria Pardo y al Dr. Javier Velasco por sus buenos consejos. Los dos han sido en todo momento un ejemplo no sólo de amistad, sino también de verdadero compañerismo y profesionalidad.

A mis padres, por haberme permitido buscar mi lugar en el mundo. A mi hermana y a mi hermano, por haberme llevado de la mano siempre en este camino.

A Nicolás y a Alonso por recordarme las cosas importantes de la vida.

A todas las personas que me quieren y me lo han demostrado, de una u otra manera, a lo largo de los años.

Por último, de nuevo, al Dr. José Luís Hernández Hernández. Gracias por proponerme cada día nuevos retos y situarme el listón siempre un poco más alto. Gracias por haberme enseñado a tratar de ser cada día, no sólo mejor médico, sino también mejor persona. Sin tu presencia, tus consejos y tu paciencia, esta Tesis Doctoral nunca hubiera visto la luz.

*"El objeto de toda discusión  
no debe ser el triunfo, sino el progreso".*

*Joseph Joubert*

*(1754 - 1824)*

## INDICE GENERAL

### INDICE GENERAL

|   | Págs.  |
|---|--------|
| I. INTRODUCCIÓN.....                        | 19-102 |
| I.1 Fisiología ósea.....                    | 20     |
| I.2 Composición del tejido óseo.....        | 20-25  |
| I.2.1 Matriz extracelular.....              | 21     |
| I.2.2 Células óseas.....                    | 21-25  |
| I.2.2.1 Osteoclasto.....                    | 22-23  |
| I.2.2.2 Osteoblasto.....                    | 23-24  |
| I.2.2.3 Osteocito.....                      | 24-25  |
| I.3 Osteoporosis.....                       | 26-33  |
| I.3.1 Definición.....                       | 26-27  |
| I.3.2 Remodelado óseo.....                  | 28-33  |
| I.3.2.1 Fases del remodelado.....           | 28-30  |
| I.3.2.2 Regulación del remodelado óseo..... | 31-33  |
| I.3.2.2.1 SISTEMA RANK/RANKL/OPG.....       | 31     |
| I.3.2.2.2 VÍA Wnt-β-catenina.....           | 32     |

## INDICE GENERAL

|  |       |
|--|-------|
| I.4 Fractura de cadera.....                                    | 34-38 |
| I.4.1 Definición.....  | 34-35 |
| I.4.2 Clasificación.....                                       | 35-38 |
| I.4.2.1 Fracturas intracapsulares.....                         | 36-37 |
| I.4.2.2 Fracturas extracapsulares.....                         | 37-38 |
| I.4.3 Factores de riesgo de fractura de cadera.....            | 39-41 |
| I.5 Relevancia epidemiológica de la fractura de cadera.....    | 42-50 |
| I.5.1 Generalidades.....                                       | 42    |
| I.5.2 Transición epidemiológica.....                           | 42-44 |
| I.5.2.1 Tendencia secular de la fractura de cadera.....        | 45-49 |
| I.5.2.1.1 Modelos de edad-período-cohorte.....                 | 45    |
| I.5.2.1.1.1 Efecto de la edad.....                             | 45    |
| I.5.2.1.1.2 Efecto de período.....                             | 45-46 |
| I.5.2.1.1.3 Efecto de cohorte.....                             | 46-47 |
| I.6 Incidencia de la fractura de cadera.....                   | 50    |
| I.6.1 Incidencia de la fractura de cadera en el mundo.....     | 50-55 |
| I.6.2 Incidencia de la fractura de cadera en Norteamérica..... | 56-63 |
| I.6.2.1 EE.UU.....   | 56-60 |
| I.6.2.2 Canadá.....  | 61-63 |

## INDICE GENERAL

|   |         |
|---|---------|
| I.6.3 Incidencia de la fractura de cadera en Asia.....    | 64-67   |
| I.6.4 Incidencia de la fractura de cadera en Oceanía..... | 68-73   |
| I.6.4.1 Nueva Zelanda.....                                | 68-70   |
| I.6.4.2 Australia.....                                    | 70-73   |
| I.6.5 Incidencia de la fractura de cadera en África.....  | 74-76   |
| I.6.6 Incidencia de la fractura de cadera en Europa.....  | 76-98   |
| I.6.6.1 Escandinavia.....                                 | 76-81   |
| I.6.6.2 Norte y centro de Europa.....                     | 82-85   |
| I.6.6.2.1 Reino Unido.....                                | 82-84   |
| I.6.6.2.2 Países bajos, Austria, Alemania y Hungría.....  | 84-85   |
| I.6.6.3 Europa del Sur.....                               | 85-98   |
| I.6.6.3.1 Italia.....                                     | 86-87   |
| I.6.3.1.2 España.....                                     | 88-98   |
| I.6.3.1.2.1 Cantabria.....                                | 97-98   |
| I.7 Relevancia clínica de la fractura de cadera.....      | 99-106  |
| I.7.1 Mortalidad.....                                     | 99-103  |
| I.7.2 Morbilidad.....                                     | 104-106 |
| II. JUSTIFICACIÓN.....                                    | 107-109 |
| III. OBJETIVOS.....                                       | 110-111 |

## INDICE GENERAL

|   |                |
|---|----------------|
| III.1 Principal.....                                      | 111            |
| III.2 Secundarios.....                                    | 111            |
| <b>IV. PACIENTES MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>              | <b>112-119</b> |
| IV.1 Diseño del estudio.....                              | 113            |
| IV.2 Identificación de los casos.....                     | 113            |
| IV.3 Obtención de los datos.....                          | 114-116        |
| IV.3.1 Criterios de inclusión.....                        | 114-115        |
| IV.3.2 Criterios de exclusión.....                        | 116            |
| IV.4 Análisis estadístico.....                            | 116-117        |
| IV.5 Consumo de fármacos.....                             | 117-119        |
| IV.5.1 Antiosteoporóticos.....                            | 117-119        |
| IV.5.2 Otros: .....                                       | 119            |
| IV.5.2.1 Inhibidores de la recaptación de Serotonina..... | 119            |
| IV.5.2.2 Inhibidores de la bomba de protones.....         | 119            |
| <b>V. RESULTADOS.....</b>                                 | <b>120-163</b> |
| V.1 Datos censales.....                                   | 120-123        |
| V.2 Resultados Globales .....                             | 124-125        |
| V.3 Edad.....   | 126            |
| V.4 Incidencia de la fractura de cadera.....              | 127-133        |

## INDICE GENERAL

|   |         |
|---|---------|
| V.5 Incidencia por hábitat.....   | 134-135 |
| V.5.1 Incidencia por hábitat rural.....                                     | 134     |
| V.5.2 Incidencia por hábitat urbano.....                                    | 134-135 |
| V.6 Incidencia por estación.....  | 136-137 |
| V.7 Tipo de fractura.....   | 137     |
| V.7.1 Tipo de fractura por sexo.....  | 138-139 |
| V.8 Lado de fractura.....   | 140-141 |
| V.9 Incidencia de la fractura de cadera por estación del año y<br>sexo..... | 142-146 |
| V.10 Tipo de tratamiento.....   | 147     |
| V.11 Estancia media.....  | 148     |
| V.12 Destino al alta.....   | 149     |
| V.13 Morbilidad postquirúrgica.....   | 150-153 |
| V.13.1 Global.....  | 151     |
| V.13.2 Varones.....   | 151-152 |
| V.13.3 Mujeres.....   | 152-153 |
| V.14 Mortalidad.....  | 153-155 |
| V.14.1 Mortalidad perioperatoria global.....                                | 153     |
| V.14.1.1 Mortalidad en el primer mes por sexo.....                          | 153     |

## INDICE GENERAL

|  |                |
|--|----------------|
| V.14.2 Mortalidad por sexo en el sexto mes y al año..... | 154-155        |
| V.15 Consumo de fármacos.....                            | 156-160        |
| V.15.1 Antiosteoporóticos.....                           | 156-162        |
| V.15.2 ISRS.....   | 162-163        |
| V.15.3 Inhibidores de la bomba de protones.....          | 163            |
| <b>VI. DISCUSIÓN.....</b>                                | <b>164-190</b> |
| VI.1 Generalidades.....                                  | 165-166        |
| VI.2 Cambios demográficos.....                           | 166-169        |
| VI.2.1. Cambios en el estilo de vida.....                | 168-169        |
| VI.2.1.1 Tabaco.....                                     | 169-172        |
| VI.2.1.2 Alcohol.....                                    | 172-175        |
| VI.2.1.3 Depresión.....                                  | 175-176        |
| VI.2.1.3.1 Fármacos antidepresivos.....                  | 177-178        |
| VI.2.1.4 Inhibidores de la bomba de protones.....        | 178-179        |
| VI.3 Modelos edad-período-cohorte.....                   | 179-182        |
| VI.4 Fracturas cervicales/trocantéricas.....             | 182-183        |
| VI.5 Ejercicio físico.....                               | 183-184        |
| VI.6 Estacionalidad.....                                 | 184-185        |
| VI.7 Talla.....  | 185            |

## INDICE GENERAL

|   |         |
|---|---------|
| VI.8 Ámbito asistencial.....            | 186-190 |
| VI.8.1 Estancia media.....              | 186     |
| VI.8.2 Mortalidad.....                  | 186-188 |
| VI.8.3 Morbilidad.....                  | 188-189 |
| VI.8.4 Fármacos antiosteoporóticos..... | 189-190 |
| VII. CONCLUSIONES.....                  | 191-193 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA.....                 | 194-223 |
| IX. ANEXOS.....                         | 224-229 |

## INDICE DE FIGURAS

### INDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Osteocitos
- Figura 2.** Proceso de remodelación ósea
- Figura 3.** Interacciones de las células óseas
- Figura 4.** Regiones anatómicas y entramado trabecular de la cadera
- Figura 5.** Imágenes radiológicas de una fractura intracapsular y fractura extracapsular
- Figura 6.** Clasificación de Garden de las fracturas intracapsulares
- Figura 7.** Clasificación OTA de las fracturas intertrocantéreas
- Figura 8.** Incidencia de la fractura de cadera por la edad en las mujeres y en los varones por  $10^5$  pacientes-año en el mundo.
- Figura 9.** Tasas de fractura de cadera en el mundo en varones y mujeres
- Figura 10.** Incidencia estandarizada de la fractura de cadera en la UE
- Figura 11.** Correlación entre la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres y PIB per cápita
- Figura 12.** Incidencia de la fractura de cadera en Rochester (1928-2006) y en condado rural de Olmsted (1980-2006), Minnesota.
- Figura 13.** Tasas de incidencia de la fractura de cadera por cohorte de nacimiento.
- Figura 14.** Tasas de la fractura de cadera en Canadá.

## INDICE DE FIGURAS

- Figura 15.** Evolución de las tasas de incidencia de la fractura osteoporótica de cadera en los varones entre los años 1997-1998 a 2006-2007 en Australia
- Figura 16.** Evolución de las tasas de incidencia de la fractura osteoporótica de cadera en las mujeres entre los años 1997-1998 a 2006-2007 en Australia
- Figura 17.** Consumo de bisfosfonatos en Australia entre 1997 y 2007.
- Figura 18.** Incidencia de fractura de cadera en Marruecos entre los años 2006 y 2009.
- Figura 19.** Cifras anuales y tasas de la fractura de cadera en Inglaterra (1998-2008)
- Figura 20.** Incidencia de fractura de cadera osteoporótica en función de la edad y el sexo en Asturias.
- Figura 21.** Incidencia de la fractura de cadera en Salamanca (1992-2004)
- Figura 22.** Incidencia anual de la fractura de cadera en Gran Canaria por edad y sexo durante el período 2007-2011.
- Figura 23.** Tasa de mortalidad de pacientes hospitalizados por fractura de cadera. (1997-2008)
- Figura 24.** Evolución de la media de la edad en ambos sexos entre 1988 y 2010.
- Figura 25.** Tasa de incidencia de la fractura de cadera por 105 habitantes, global y por sexo, en los tres períodos de tiempo analizados.
- Figura 26.** Incidencia de fractura en los tres períodos analizados, por grupos de edad
- Figura 27.** Incidencia de fractura por grupos de edad y sexo

## INDICE DE FIGURAS

- Figura 28** Porcentaje de fracturas de cadera por estación del año en los años 2002 y 2010
- Figura 29** Tipo de fractura en los tres períodos de estudio
- Figura 30** Lado de la fractura por sexo en los tres períodos de tiempo analizados
- Figura 31** Porcentaje de cada tipo de fractura en los varones por estación del año durante el 2002
- Figura 32** Porcentaje de cada tipo de fractura en las mujeres por estación del año durante el 2002
- Figura 33** Porcentaje de cada tipo de fractura en los varones por estación del año durante el 2010
- Figura 34** Porcentaje de cada tipo de fractura en las mujeres por estación del año durante el 2010
- Figura 35** Porcentaje del tipo de fractura en el 2002 y en el 2010, por estación del año
- Figura 36** Porcentaje de los diferentes tratamientos realizados durante el año 2010
- Figura 37** Evolución de la estancia media hospitalaria en los tres periodos analizados
- Figura 38** Destino al alta de los pacientes atendidos en nuestro centro durante el año 2010
- Figura 39** Porcentaje de las complicaciones registradas en los varones durante el período postoperatorio

## INDICE DE FIGURAS

- Figura 40** Porcentaje de las complicaciones registradas en los varones durante el período postoperatorio
- Figura 41** Mortalidad global perioperatoria, a los tres, seis y doce meses de la fractura de cadera en la cohorte correspondiente al año 2010
- Figura 42** Mortalidad perioperatoria, por sexo, a los tres, a los 6 y a los 12 meses, en la cohorte correspondiente al año 2010
- Figura 43** Evolución de las ventas de todos los grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis en Cantabria entre 2002 y 2011
- Figura 44** DHD de fármacos antiosteoporóticos en Cantabria
- Figura 45** Evolución temporal de la utilización de los grupos farmacológicos definidos por la OMS para el tratamiento de la osteoporosis
- Figura 46** Ventas de los compuestos con calcio no asociados a vitamina D
- Figura 47** Ventas de los grupos farmacológicos sin calcio
- Figura 48** Evolución de la DHD de los bisfosfonatos en Cantabria entre los años 2002 y 2011
- Figura 49** Evolución de la DHD de los ISRS en Cantabria entre los años 2002 y 2011
- Figura 50** Evolución de la DHD de los inhibidores de la bomba de protones en Cantabria entre los años 2002 y 2011

## INDICE DE TABLAS

### ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Definiciones los valores de masa ósea según medición con DXA
- Tabla 2.** Principales factores de riesgo de osteoporosis y caídas
- Tabla 3.** Cambio anual (%) en las incidencia ajustadas por la edad y sexo en el mundo
- Tabla 4.** Estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la fractura de cadera por edad por 10<sup>5</sup> personas/año en mujeres y varones en España
- Tabla 5.** Porcentaje de las complicaciones intrahospitalarias más frecuentes tras la fractura de cadera
- Tabla 6.** Población total y población de 50 años o más estratificada por sexo en Cantabria en los tres periodos de estudio
- Tabla 7.** Población de 50 años o más en Cantabria en el año 1988, por sexo y por tipo de hábitat
- Tabla 8.** Población de Cantabria de 50 años o más por grupos de edad total y por sexo (2002)
- Tabla 9.** Población en área urbana y rural en pacientes de 50 o más años, por sexo, en Cantabria (2002).
- Tabla 10.** Población de 50 años o más, por grupos de edad, total y por sexo, en Cantabria (2010)
- Tabla 11.** Población urbana de 50 años o más, por grupos de edad, total y por sexo, en Cantabria (2010)

## INDICE DE TABLAS

- Tabla 12.** Población rural de 50 años o más, por grupos de edad, total y por sexo, en Cantabria (2010)
- Tabla 13.** Número total de fracturas de cadera (y %) en los tres períodos analizados
- Tabla 14.** Número de fracturas de cadera (y %) en los tres períodos, por sexo
- Tabla 15.** Incidencia global de fractura de cadera por grupos de edad en los tres períodos analizados
- Tabla 16.** Incidencia de fractura de cadera en los varones por grupos de edad
- Tabla 17.** Incidencia de fractura de cadera en las mujeres por grupos de edad
- Tabla 18.** Valores de p comparando las tasas en cada grupo de edad
- Tabla 19.** Pendientes (IC 95%) de las curvas
- Tabla 20.** Incidencia de la fractura de cadera en Cantabria en los tres períodos de estudio, según el hábitat y el sexo
- Tabla 21.** Número crudo y porcentaje de las fracturas de cadera en 2002 y 2010 por estación
- Tabla 22.** Tipo de fractura en los periodos analizados
- Tabla 23** Porcentaje del tipo de fractura por estación del año y sexo en el 2010
- Tabla 24** Incidencia de la fractura de cadera por  $10^5$  habitantes por sexo en los tres periodos analizados

## INDICE DE TABLAS

- Tabla 25** Lado de la fractura en los periodos analizados, por sexo
- Tabla 26** Porcentaje del tipo de fractura por estación del año y sexo en el 2002
- Tabla 27** Porcentaje del tipo de fractura por estación del año y sexo en 2010
- Tabla 28** Mortalidad perioperatoria, por sexo, a los tres, a los 6 y a los 12 meses, en 2010
- Tabla 29** Clasificación (CIE 9) de las fracturas de cadera
- Tabla 30** Tasas mundiales de fractura de cadera por  $10^5$  estandarizadas por edad y categorías de riesgo

# I. INTRODUCCIÓN

### I.1 FISIOLOGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido conectivo de origen mesenquimal altamente especializado compuesto esencialmente por una matriz extracelular mineralizada y un componente celular.

Constituye, junto con el cartílago, el sistema esquelético, entre cuyas funciones principales se encuentran la de sostén (que permite mantener la estructura del cuerpo y transmitir la fuerza de contracción muscular, gracias a su rigidez y dureza), la protección de los tejidos blandos y el soporte de la médula ósea, y la función metabólica (al actuar como reserva de iones, sobre todo de calcio y de fósforo).

Ambos participan en numerosos procesos biológicos de vital importancia, como la conducción nerviosa, la contractilidad muscular, la secreción y la acción hormonal, la permeabilidad de las membranas, el sistema de la coagulación de la sangre y la mineralización ósea, por lo que es esencial la existencia de un sistema de regulación homeostática que mantenga sus concentraciones séricas en unos límites muy estrechos.

### I.2 COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo consta de un componente extracelular o matriz, compuesta de una parte orgánica y de otra mineral, que representa el 30% del peso del hueso seco y de unos elementos celulares especializados incluidos en ella y que suponen el 2 % del mismo.

### I.2.1 MATRÍZ EXTRACELULAR

El 90 % del componente orgánico de la matriz lo constituye la molécula de colágeno tipo I, sintetizada por los osteoblastos. Su función es conferir al hueso una resistencia eficaz a la tracción, gracias a su estructura en forma de triple hélice. El 10% restante lo componen otras proteínas no colágenas, de menor tamaño, también producidas por los osteoblastos, entre las que se encuentran la osteocalcina, la osteonectina, diferentes fosfoproteínas, sialoproteínas y factores de crecimiento, cuya función es la regulación metabólica de las distintas estirpes celulares del hueso.

La fase inorgánica está formada por diferentes sales de calcio, dentro de las cuales predomina la hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . Sus cristales se sitúan sobre la matriz orgánica y tienden a orientarse en la misma dirección que las fibras de colágeno. Así, la unión entre el colágeno y la hidroxiapatita es la que confiere al hueso sus propiedades mecánicas.

### I.2.2 CÉLULAS ÓSEAS

El hueso, como órgano de soporte vivo, posee la capacidad de auto-regeneración necesaria para mantener su resistencia de manera adecuada, adaptarse al proceso de crecimiento e intervenir en la homeostasis mineral de forma eficaz. Los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos son los responsables de este proceso de renovación continua que se ha denominado "remodelado óseo".

### I.2.2.1 OSTEOCLASTO

El osteoclasto es la célula ósea responsable de la resorción. Son células grandes, multinucleadas, que derivan de la fusión de precursores hematopoyéticos mononucleares de la serie promonocítica, (preosteoclastos), precursores de macrófagos y monocitos, presentes en la médula ósea y en la sangre periférica.

A nivel ultraestructural, se caracterizan por poseer abundantes complejos de Golgi, numerosas mitocondrias y abundantes vesículas transportadoras citoplasmáticas, cargadas de diferentes enzimas lisosómicas (fosfatasa ácida resistente al tartrato, catepsina K).

Sin embargo, sus características distintivas son la especial disposición que adopta la superficie de la membrana en contacto con la matriz ósea y la zona que la rodea o zona de sellado, cuya finalidad es optimizar el proceso de resorción ósea.

En la unión osteoclasto-matriz ósea, existen unas invaginaciones en forma de microvellosidades conocidas como "borde en cepillo", a las que se liberan hidrogeniones y enzimas, principalmente la catepsina K, con capacidad para degradar el colágeno. A fin de que dichas sustancias permanezcan en contacto, se forma una estructura anular, constituida por actina, cuya superficie tiene la propiedad de unirse íntimamente al hueso. El anillo, a través de sus moléculas de integrina, se une a secuencias RGD (arginina-glicina-aspartico) presentes en diversas proteínas del hueso como la vitronectina, la fibronectina y la osteopontina. En su interior, queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden liberarse. Así, los hidrogeniones degradan el componente mineral, y los enzimas el

## INTRODUCCIÓN

colágeno. Tanto en la formación del anillo de actina como en la de la superficie rugosa, juega un papel fundamental el citoesqueleto de la célula. La configuración que adopta éste, además, marca el camino a unas vesículas citoplasmáticas que se dirigen a las microvellosidades para liberar en ellas su contenido y depositarlo en el espacio sellado, donde ejercerán su efecto osteodestructivo.

### I.2.2.2 OSTEOLASTO

El osteoblasto es la célula responsable de la producción de los constituyentes de la matriz del hueso: colágeno y proteínas no colágenas. Deriva de progenitores mesenquimales llamados preosteoblastos, precursores comunes de células como el fibroblasto, el miocito o el adipocito, que están presentes en la médula ósea, en la superficie perióstica y endóstica de los huesos largos, así como de células fibroblásticas del sistema reticuloendotelial. La diferenciación de la célula mesenquimal precursora a preosteoblasto se lleva a cabo por la influencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico, la proteína morfogenética ósea y las proteínas del sistema Wnt.

Poseen un potente aparato ribosomal, acorde con la intensa síntesis de proteínas que desarrollan. De ellas, la más importante cuantitativamente es el colágeno, pero sintetizan también otras proteínas, de función no siempre bien conocida, entre las que debe señalarse la osteocalcina. Además de sintetizar proteínas, el osteoblasto dirige la mineralización ósea.

El tejido óseo no mineralizado ("osteóide") está formado por capas que se van sintetizando de la profundidad a la superficie, estando definidas

## INTRODUCCIÓN

por la distinta orientación de las fibras de colágeno en cada una de ellas. Su mineralización se realiza progresivamente desde las capas más profundas a las superficiales, tras un tiempo de maduración del osteoide.

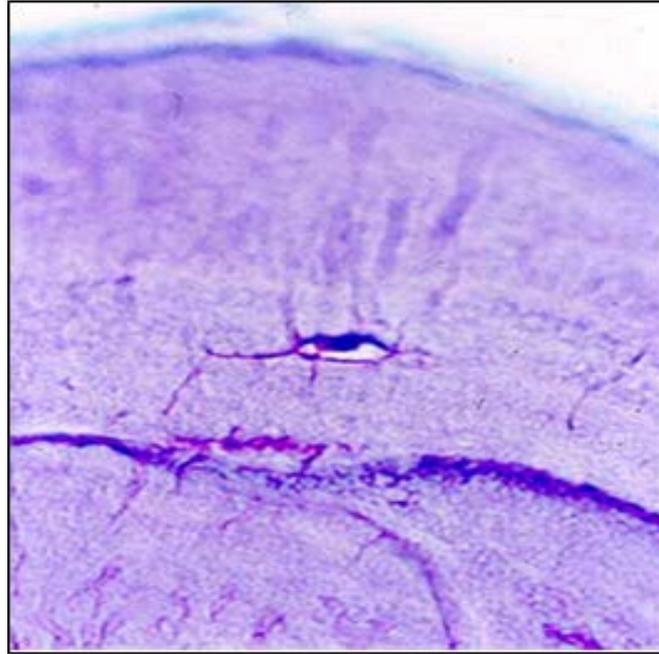
### I.2.2.3 OSTEOCITO

Los osteocitos suponen más de 90-95% de todas las células óseas frente a los osteoblastos y osteoclastos que suponen el 5% y el 2%, respectivamente. Además, a diferencia de estas células, los osteocitos tienen una supervivencia prolongada que llega a alcanzar varias décadas en zonas de bajo turnover óseo. Se encuentran dispersos en la matriz mineralizada, especialmente en el hueso cortical.

Proceden de los osteoblastos que quedan enterrados dentro de la matriz ósea durante el proceso de formación del hueso. Durante el proceso de diferenciación, los osteoblastos pierden la forma poligonal haciéndose más estrellados y desarrollando elongaciones y procesos dendríticos (entre 40-100) adoptando una forma similar a la de las neuronas.

Conforme van quedando enterrados van reduciendo su volumen (hasta en un 70%), así como el RER y el aparato de Golgi. Están conectados entre sí y con las células de la superficie del hueso a través de unos finos procesos dendríticos situados en el interior de unos diminutos canales llamados canalículos (1). A través de ellos también contactan con la médula ósea dándoles el potencial para reclutar precursores osteoclasticos y así estimular la resorción ósea y para regular la diferenciación de las células madre mesenquimales (2).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 1.** Osteocitos en los que se observan las finas prolongaciones del cuerpo celular.

La actividad del osteocito aumenta en respuesta a la carga ósea, de tal manera que se piensa que actúan como verdaderos mecano-receptores, modulando la respuesta del hueso frente a los estímulos mecánicos. Se considera que los osteocitos desarrollan una función primordial en la remodelación ósea, estando implicados tanto en la puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea como en su finalización.

### I.3 OSTEOPOROSIS

#### I.3.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y una alteración de la microarquitectura. Estos dos elementos distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades esqueléticas y son los que determinan un incremento de la fragilidad del hueso, y por ende, de la probabilidad de padecer fracturas (3). En la actualidad se ha introducido un nuevo concepto en su definición, el de la calidad ósea, que engloba los aspectos relacionados con la estructura y las características del tejido óseo (“propiedades intrínsecas del material óseo”)(4).

Se puede valorar, por tanto, desde un punto de vista cuantitativo, mediante medidas no invasivas de la densidad mineral ósea (DMO), como la absorciometría radiológica de doble nivel de energía (DXA). Sin embargo, no se dispone actualmente de un método preciso que mida la calidad ósea, y los existentes, como la Tomografía Computarizada Cuantitativa (Q-CT), los estudios de nanoindentación ósea o la biopsia virtual se emplean solamente en unidades de investigación (5).

La DMO explica entre el 75% y el 85% de la variación de la resistencia final del tejido óseo y se correlaciona estrechamente con la capacidad de carga del esqueleto determinada de forma experimental. Así, en la práctica diaria, la enfermedad suele definirse por determinados valores de DMO y también por la presencia de fracturas por fragilidad (fundamentalmente en

## INTRODUCCIÓN

columna, cadera o muñeca), que constituyen su principal complicación clínica. Para cualquier valor de masa ósea, el riesgo de fractura aumenta con la edad, en especial en el anciano, por razones no del todo conocidas, aunque entre ellas se encuentran una mayor predisposición a las caídas y una pérdida de la habilidad para disminuir la fuerza de los impactos (6,7).

En 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso unos criterios diagnósticos basados en la en la determinación de la DMO. Las mujeres postmenopáusicas de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en 2,5 o más desviaciones estándar (DE) ( $T \leq -2,5$  DE) se diagnostican de *osteoporosis*, reservando el término de *osteoporosis establecida* o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas por fragilidad. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y -2,5 DE se habla de osteopenia o baja masa ósea (8).

| Definiciones                     | DXA                                   |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| Normal                           | T-score $\geq -1$ DS                  |
| Baja densidad ósea (osteopenia)  | T-score $< -1$ y $> -2.5$ DS          |
| Osteoporosis                     | T-score $\leq -2.5$ DS                |
| Osteoporosis grave (establecida) | Fractura por fragilidad (cualquier T) |

Tabla 1. Definiciones de los valores de masa ósea según medición con DXA

### I.3.2 REMODELADO ÓSEO

Durante el periodo de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y longitud de los huesos (“modelación ósea”). Una vez acabado el desarrollo el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin cambiar apreciablemente su forma ni tamaño. Este cambio permanente es necesario para la sustitución del hueso envejecido o lesionado por tejido nuevo, para la adaptación a las necesidades mecánicas de cada momento así como para contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral. A este proceso continuo de renovación se le conoce con el nombre de remodelado óseo, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, que son posteriormente sustituidas por nuevo tejido formado por los osteoblastos.

En este sentido, se puede considerar la osteoporosis como un desequilibrio en el proceso de remodelación ósea. Este desequilibrio da lugar a la formación de un hueso de baja calidad y a una DMO disminuida, hechos que finalmente culminan en el desarrollo de fracturas por fragilidad.

#### I.3.2.1 FASES DEL REMODELADO ÓSEO

La remodelación ósea se lleva a cabo de forma simultánea en múltiples unidades microscópicas, distribuidas por todo el esqueleto, denominadas “unidades de remodelación ósea” (BRU, bone remodeling units) integradas por osteoclastos, osteoblastos y otras células accesorias de significado incierto

## INTRODUCCIÓN

denominadas *lining cells*. El proceso de remodelado se desarrolla a lo largo de varias etapas o fases:

- **Fase 1 o fase de activación:** La activación de la BRU se inicia cuando, por mecanismos no bien conocidos, los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso.
- **Fase 2 o fase de resorción ósea:** Los osteoclastos maduros comienzan a resorber hueso. En el esqueleto cortical, los osteoclastos se desplazan en sentido longitudinal, labrando una cavidad que tiene forma de túnel (“cono de apertura”), mientras que en el hueso trabecular la zona resorbida adquiere un aspecto de surco sinuoso que, al corte, ofrece una imagen lacunar (“laguna de Howship”).
- **Fase 3 o fase de inversión:** Tras un periodo de aparente inactividad, acuden a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan, se diferencian a osteoblastos maduros y sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteoide).
- **Fase 4 o fase de formación:** La mineralización del osteoide tiene lugar unos 15 días después, y con ella la finalización de la remodelación ósea. En el seno de este tejido óseo recién formado quedan incluidos los osteoblastos, que se transforman en osteocitos.

## INTRODUCCIÓN

Las fases de resorción y de inversión duran unas dos semanas cada una, mientras que la fase de formación es más lenta y dura unos tres meses. Al finalizar el proceso de remodelación, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (9).

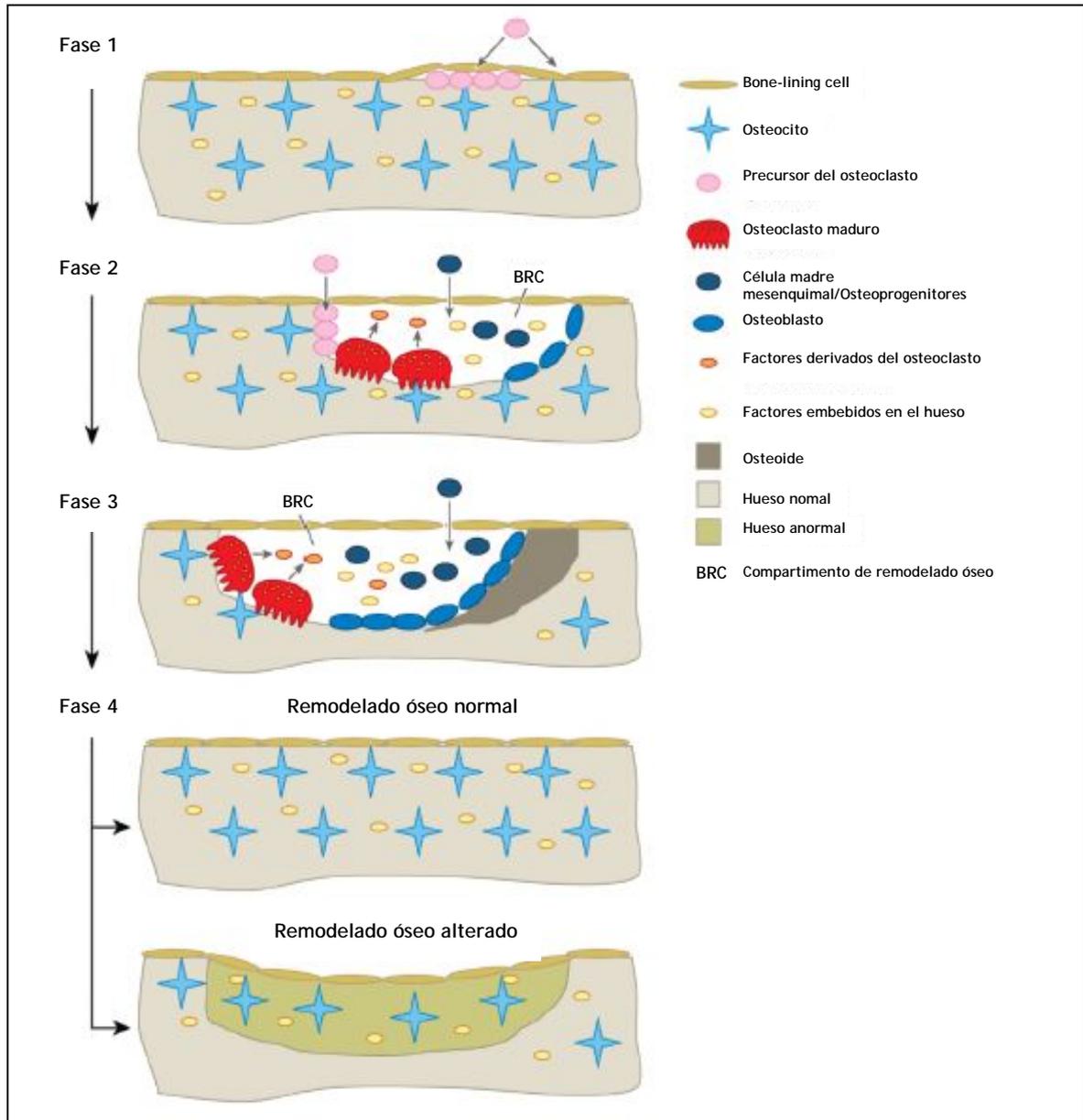


Figura 2. Proceso de remodelación ósea (Adaptado de Xu Feng, et al. (10))

### I.3.2.2 REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

El proceso de remodelado está regulado por la compleja interacción de diferentes factores hormonales y citoquinas que, a través de las denominadas “vías de señalización intracelular”, actúan regulando la expresión de distintos genes implicados en la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y la funcionalidad de las células óseas.

#### I.3.2.2.1 SISTEMA RANK/RANKL/OPG.

Las células de la estirpe osteoblástica, además de su función formadora de hueso, sintetizan numerosos factores que modulan la diferenciación de los precursores de los osteoclastos. La mayoría de estos factores actúan modulando la acción del denominado sistema RANK/RANKL/OPG. En la formación de los osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblástica como son los osteocitos. Éstos, son capaces de sintetizar una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK, receptor activador del factor nuclear kappa-B -NFκB-) presente en los preosteoclastos y osteoclastos. La unión de RANKL a su receptor RANK en la membrana de los precursores de los osteoclastos, inicia una compleja cascada de señales intracelulares, que conduce a la maduración de los precursores osteoclásticos. Por otro lado, los osteoblastos sintetizan y secretan OPG, molécula que presenta secuencias similares a RANK pero que sólo existe en forma soluble. La unión RANKL-OPG evita la interacción de RANKL con su receptor RANK dando lugar a una inhibición de la osteoclastogénesis.

### I.3.2.2.2 VÍA Wnt- $\beta$ -catenina

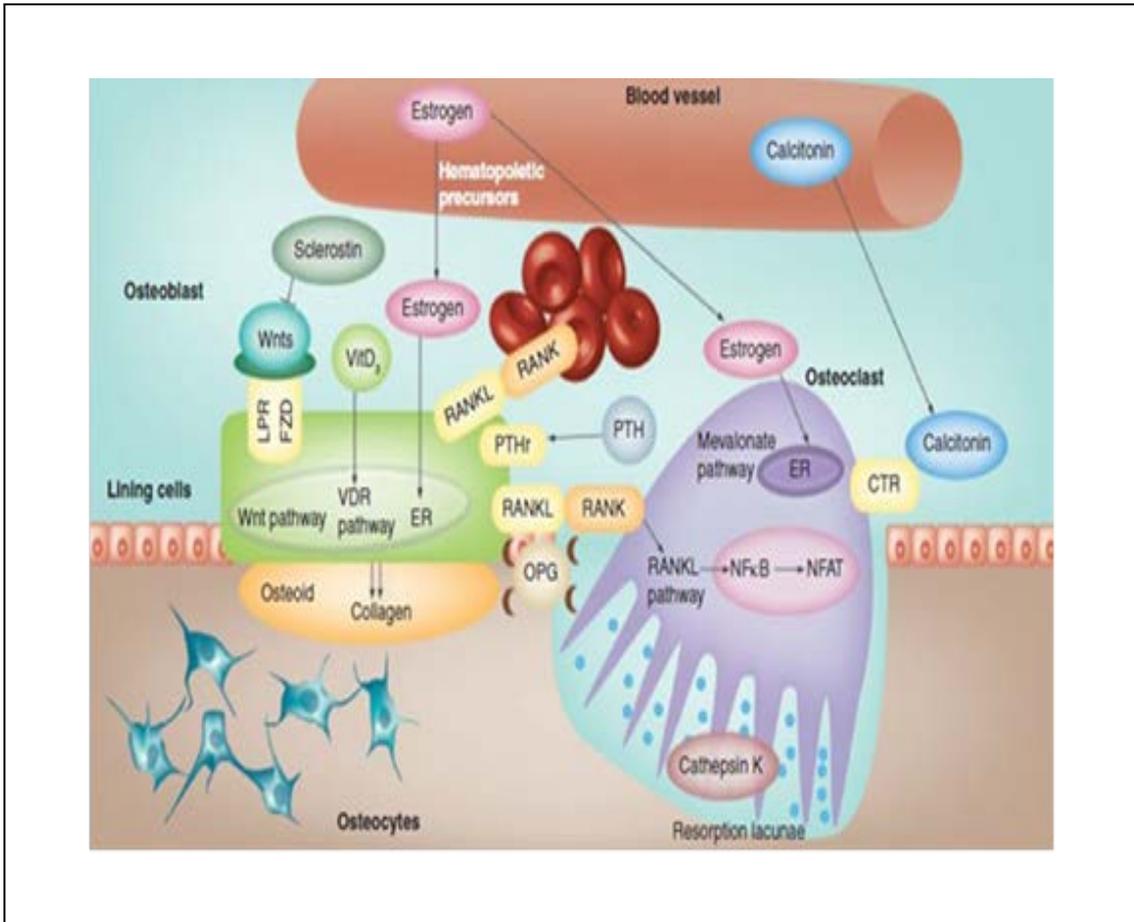
La principal vía de señalización implicada en los aspectos osteoformadores del osteoblasto, se considera que es el sistema Wnt- $\beta$ -catenina. Las proteínas de esta vía intervienen en el proceso de remodelación ósea estimulando la proliferación, la diferenciación y la maduración del osteoblasto. La activación de la vía Wnt induce la producción de OPG por el osteoblasto, inhibiendo por lo tanto la diferenciación del osteoclasto y la resorción ósea. La unión de los ligandos Wnt al receptor Frizzeld (Fz) y a las proteínas relacionadas con el receptor de la lipoproteína de baja densidad tipo 5 o 6 (LPR 5/6), tiene como finalidad que en el citoplasma se mantengan niveles adecuados de la proteína  $\beta$ -catenina de manera que se pueda producir su traslocación al interior del núcleo, activando la transcripción de genes diana responsables de los efectos anabólicos en el hueso ya comentados.

La vía Wnt- $\beta$ -catenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la  $\beta$ -catenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, desviándolo a favor de la segunda (11).

También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines (12).

La figura 3 muestra las interacciones entre las células óseas a través de los mecanismos hormonales y locales comentados.

## INTRODUCCIÓN



**Figura 3.** Interacciones de las células óseas. CTR: receptor de calcitonina; ER: receptor de estrógeno; OPG: Osteoprotegerina; PTH: hormona paratiroidea; VDR: receptor de la vitamina D. Adaptado de Riancho JA et al. (13).

## I.4 FRACTURA DE CADERA

### I.4.1 DEFINICIÓN

Se considera como fractura del tercio proximal del fémur o fractura de cadera a aquella fractura que se asienta en el área comprendida desde el reborde de la cabeza femoral hasta 5 centímetros por debajo del trocánter menor. Es una fractura característica del anciano, ya que el riesgo de padecerla aumenta de forma significativa con la edad. Los mecanismos fundamentales en su génesis son dos: la disminución de la resistencia ósea y las caídas, habitualmente desde la altura de los propios pies.

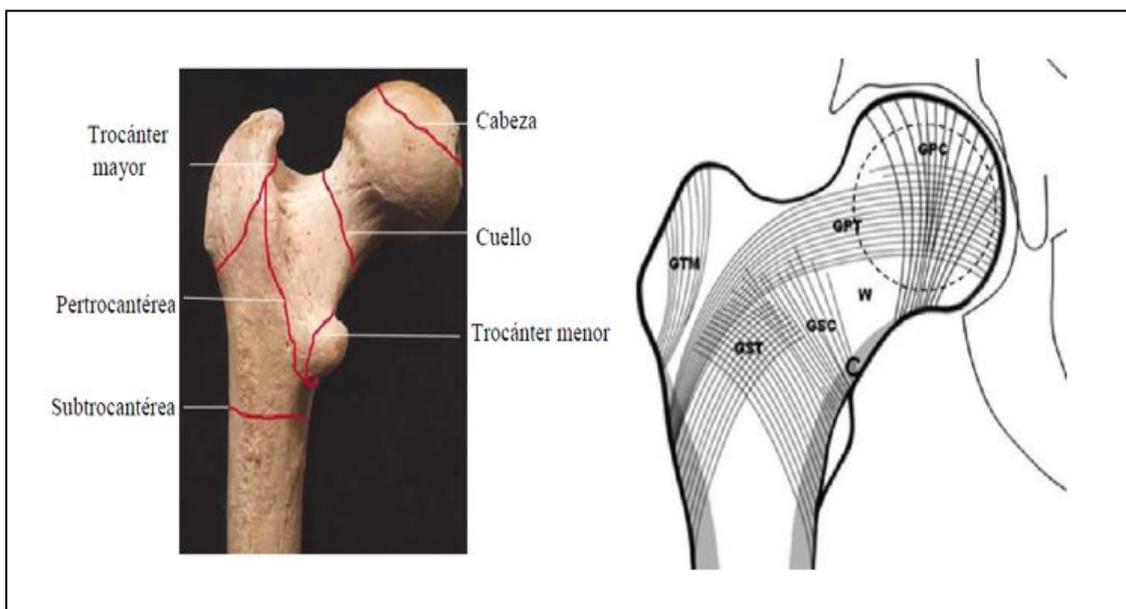


Figura 4. Regiones anatómicas y entramado trabecular de la cadera

La cadera soporta fuerzas que oscilan entre cinco veces el peso corporal durante la carrera, 2,5 veces con el apoyo monopodal, el equivalente al peso corporal al permanecer en cuclillas y el 50 % de éste si el apoyo es bipodal(14). La orientación de estas fuerzas se distribuye a través de cuatro

## INTRODUCCIÓN

grandes grupos trabeculares que fueron inicialmente descritos por Ward en el año 1838. Las trabeculaciones surgen sobre las líneas de fuerza a las que el hueso está expuesto, siendo estos sistemas los del trocánter mayor; dos principales (uno de tensión y otro de compresión) y dos secundarios (uno de tensión y otro de compresión).

### I.4.2 CLASIFICACIÓN DE LAS FRACTURAS DE CADERA

Existen numerosas clasificaciones de la fractura de cadera. Atendiendo a la localización anatómica del trazo de fractura, clásicamente se dividen en fracturas intracapsulares (que afectan a la cabeza o al cuello femoral y pueden ser a su vez, capitales, subcapitales, transcervicales o basicervicales) y fracturas extracapsulares (que afectan a los trocánteres y se dividen en intertrocantéreas y subtrocantéreas). Las fracturas subtrocantéreas no se consideran fracturas por fragilidad por lo que no nos ocuparemos de ellas en esta tesis.

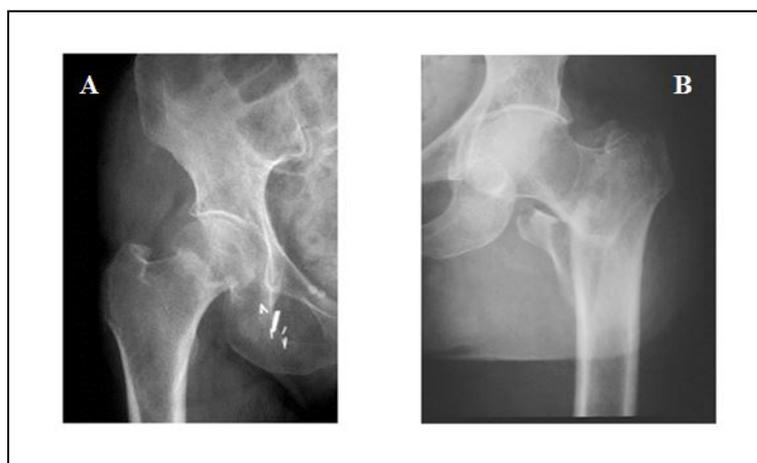


Figura 5. A) Imagen radiológica de una fractura intracapsular y B) fractura extracapsular

## INTRODUCCIÓN

La importancia de esta distinción asienta en la mayor incidencia de complicaciones postraumáticas tras una fractura intracapsular. La complicación más frecuente es la necrosis isquémica o avascular, que sucede en un 15-35% de los pacientes y está en relación con la vascularización del extremo proximal del fémur que está irrigado por las arterias femorales circunflejas, de las que salen ramas que se ascienden subcapsularmente por el cuello femoral hasta la cabeza. En las fracturas intracapsulares se puede interrumpir completamente este aporte dando lugar a la osteonecrosis de la cabeza del fémur.

### I.4.2.1 FRACTURAS INTRACAPSULARES

La clasificación más utilizada en este tipo de fracturas es la definida por Garden (15). En ella se reconocen cuatro tipos de fractura de cuello femoral, según los distintos grados de desplazamiento de las trabéculas de compresión principales (mediales).

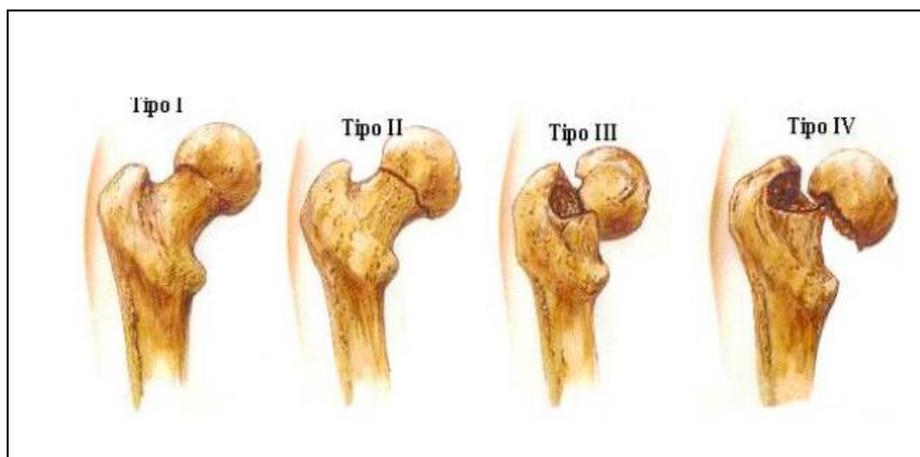


Figura 6. Clasificación de Garden

## INTRODUCCIÓN

El estadio I se corresponde con una fractura alineada en valgo con impactación de la carilla lateral del cuello en la cabeza. Las trabéculas mediales de la cabeza y cuello femorales forman un ángulo mayor de  $180^{\circ}$ .

En el estadio II la fractura es completa pero no desplazada, sin impactación. Las trabéculas mediales de la cabeza y cuello femorales forman un ángulo menor de  $160^{\circ}$ . Ambos tipos son fracturas estables y de buen pronóstico.

El estadio III se corresponde con una fractura de cuello femoral desplazada, con alguna continuidad entre los dos fragmentos y el ángulo trabecular disminuido.

En el tipo IV, la disociación de la cabeza y el cuello es completa. Se trata de fracturas inestables con un peor pronóstico que los estadios I y II y con una mayor probabilidad de no conseguir la consolidación completa y un mayor riesgo de necrosis avascular.

### I.4.2.2 FRACTURAS EXTRACAPSULARES

En este caso la clasificación más utilizada es la de la Orthopaedic Trauma Association (OTA). Las fracturas intertrocantéreas de cadera se codifican con el número 31 (16) y se dividen en tres grupos.

El grupo 1 son fracturas simples (dos segmentos), con el trazo fracturario oblicuo desde el trocánter mayor hasta la cortical medial permaneciendo intacta la cortical lateral del trocánter.

## INTRODUCCIÓN

El grupo 2 son fracturas conminutas. El grupo 3 se corresponde con aquellas fracturas en las que la línea de fractura se extiende a través de las corticales lateral y medial.

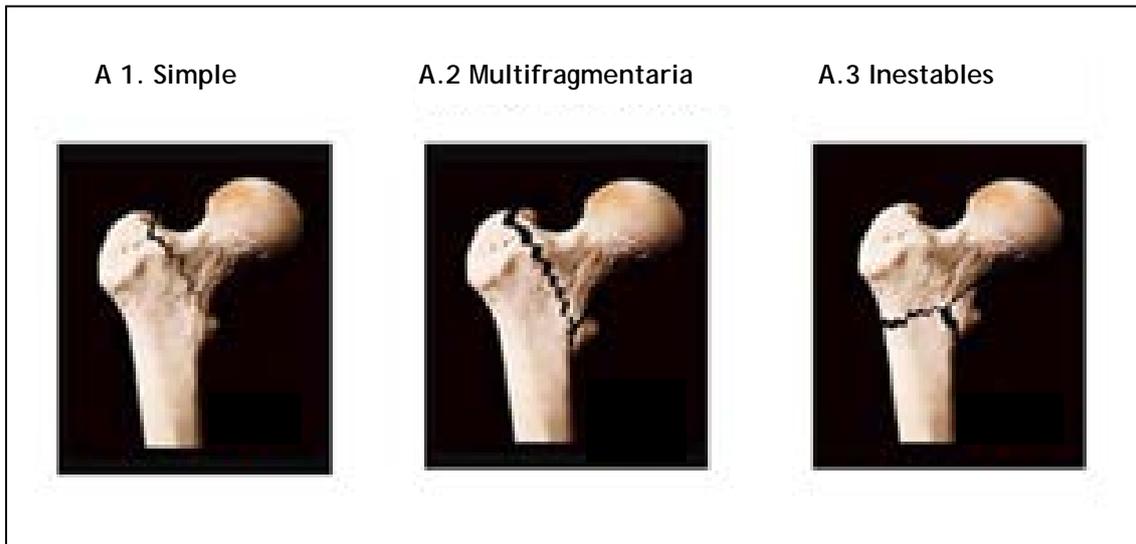


Figura 7. Clasificación OTA de las fracturas intertrocánticas de cadera.

### I.4.3 FACTORES DE RIESGO DE LA FRACTURA DE CADERA

El riesgo de sufrir una fractura de cadera está directamente relacionado con los factores que favorecen el desarrollo de la osteoporosis y con aquellos que aumentan el riesgo de sufrir caídas.

El principal factor de riesgo es la edad, siendo el riesgo un 50% mayor en la mujer que en el varón. La mujer es el grupo poblacional más susceptible de padecer osteoporosis, principalmente en los años cercanos y posteriores a la menopausia. La razón de prevalencia es de 15-20:1 respecto al hombre, si bien a partir de los 50 años esta relación es más próxima (3:1).

La tabla (2) resume los principales factores de riesgo relacionados con la fractura de cadera.

Tabla 2. Principales factores de riesgo de osteoporosis y caídas

| FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS                           |  |
|--|--|
| DMO  | Cada disminución de una DS (DXA) duplica el riesgo de fractura de cadera       |
| Sexo femenino  | Tasa de incidencia respecto al varón 3:1                                       |
| Historia materna de fractura de cadera                       | Predice la presencia de una DMO baja   |
| Fractura por fragilidad previa (cadera, vértebra, antebrazo) | Duplica el riesgo de fractura de cadera, independientemente de la DMO          |
| Edad mayor de 65 años  | Aumento de riesgo de fractura de cadera de 13 veces entre los 60 y los 80 años |

## INTRODUCCIÓN

### FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Sedentarismo                      | Aumento de un 20-40 % riesgo de fractura de cadera                |
| Tabaquismo                        | Acelera la pérdida de masa ósea por un mecanismo no bien conocido |
| Consumo elevado de alcohol        | Se relaciona con una menor DMO                                    |
| Peso corporal inferior a 57 kg    | Se relaciona con una menor DMO                                    |
| IMC menor de 19 kg/m <sup>2</sup> | Se relaciona con una menor DMO                                    |
| Déficit de vitamina D             | Aumenta la PTH y favorece la resorción ósea                       |

### FACTORES DE RIESGO DE CAÍDAS

|   |   |
|---|---|
| IMC   | Menor de 19 kg/m <sup>2</sup>   |
| Antecedente de caída en el último año       | Una caída lateral incrementa 6 veces el riesgo de fractura de cadera    |
| Deterioro cognitivo o demencia              | Alteración de los sistemas de alerta y de la coordinación neuromuscular |
| Uso de sedantes                             | Alteración de los sistemas de alerta y de la coordinación neuromuscular |
| Defectos visuales                           | Alteración de los sistemas de alerta y de la coordinación neuromuscular |
| Alteraciones neuromusculares                | Incapacidad para levantarse de la silla...                              |
| Enfermedades asociadas con riesgo de caídas | Parkinson, alcoholismo...   |

## INTRODUCCIÓN

Más reciente es el interés por esclarecer la influencia de otros factores de riesgo de osteoporosis que pudieran jugar un papel en la patogenia de la fractura de cadera. Entre ellos destaca el papel de diferentes fármacos (betabloqueantes (17), inhibidores de la bomba de protones (18), estatinas (19), el efecto de la longitud y la geometría femoral (20), el consumo de refrescos de cola (21) o los niveles plasmáticos elevados de homocisteína (22) o ácido úrico (23) la mayoría de ellos relacionados con el estilo de vida occidental.

### I.5 RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA FRACTURA DE CADERA

#### I.5.1 GENERALIDADES

La enfermedad osteoporótica es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y, sin duda alguna, el proceso determinante en el desarrollo de fracturas en los individuos de más de 50 años. Además, el proceso involutivo asociado a la edad induce una disminución de la coordinación neuromuscular, de la visión, de la audición y de los sistemas de alerta autónomos. También la coexistencia de comorbilidades y la disminución de la función cognitiva disminuyen la capacidad de respuesta del organismo y favorecen una situación de mayor fragilidad. Por otro lado, el aumento del consumo de fármacos en el anciano, especialmente las medicaciones psicotrópas, altera aún más estas discapacidades, lo que facilita las caídas y por ende, la fractura.

La fractura de cadera representa la complicación más grave de la osteoporosis, debido a su elevada mortalidad y morbilidad, lo que conlleva una elevada mortalidad y supone un problema de gran importancia tanto asistencial, como de gestión hospitalaria y de gasto económico y social.

#### I.5.2 TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

A lo largo del siglo XX, en los países industrializados tuvieron lugar importantes cambios en las condiciones de vida, sobre todo las relativas a la salubridad, a la vivienda, a la alimentación, o a la higiene personal y colectiva. El siglo XX fue también el siglo del progreso tecnológico, lo que permitió grandes avances en el campo de la medicina. Este cambio fue

## INTRODUCCIÓN

denominado en 1971 por Abdel Omran “transición epidemiológica”, término que hacía alusión a la relación entre la situación de morbilidad y mortalidad de un país y sus cambios demográficos. Desde una situación inicial con una baja esperanza de vida al nacer, con una elevada fecundidad y mortalidad y con un predominio de enfermedades infecciosas, se pasó a un tipo de sociedad con una elevada esperanza de vida, una baja fecundidad y mortalidad y con un predominio de enfermedades cardiovasculares o de tipo degenerativo como responsables de una mayor morbilidad.

Dentro de este marco socioeconómico, las políticas de promoción de la salud, llevadas a cabo por las instituciones públicas de la mayoría de los países occidentales en los últimos 50 años, han propiciado que la atención sanitaria, el acceso a los medicamentos y a los programas de rehabilitación, alcancen y sean accesibles a la mayoría de la población. Este hecho, que ha ocasionado una mejora en la salud de los individuos y ha condicionado un aumento de la esperanza de vida, es también responsable de un cambio en las causas específicas de mortalidad, de un aumento global de la morbilidad y de una modificación en la expresión de las diferentes enfermedades.

Durante la segunda mitad del siglo XX se han analizado de forma pormenorizada las tasas de fractura de cadera en las mujeres y en los varones de gran parte de los países del mundo, con la intención de identificar un patrón o una tendencia en la incidencia de este tipo de fractura a lo largo del tiempo, a fin de poder llevar a cabo programas eficientes de prevención y de planificación del gasto sanitario. Aunque los esfuerzos para tratar de caracterizar este patrón han sido considerables, si analizamos esta cuestión

## INTRODUCCIÓN

de forma global, hoy en día no se puede hablar de una tendencia inequívoca en la incidencia de este tipo de fractura.

A la hora de analizarla hay que tener en cuenta los efectos derivados de la implementación de las estrategias llevadas a cabo a nivel mundial para prevenir y tratar de forma precoz la osteoporosis y las caídas, así como para minimizar el riesgo de padecer una segunda fractura. Son numerosos los informes que recogen considerables variaciones, no sólo geográficas, en la incidencia de la fractura de cadera. En gran parte se trata de estudios realizados en un ámbito nacional y a veces regional, que plantean la cuestión en términos de poder responder con un sí o con un no a la pregunta: *“¿Está disminuyendo/aumentando la incidencia de la fractura de cadera en mi ámbito geográfico?”* .

La mayoría de estos trabajos coinciden en señalar un aumento crudo del número de fracturas de cadera en ambos sexos en los pacientes mayores de 50 años durante la segunda mitad del siglo pasado, hecho que en principio podría parecer contrario con lo anteriormente expuesto. Sin embargo, y considerando que, como resultado de la “transición demográfica” descrita por Omran, es mayor el número de individuos que alcanza edades avanzadas, y que por lo tanto está en riesgo de sufrir una fractura de cadera, parece necesario abordar el análisis de la incidencia de la fractura de cadera centrándonos en el análisis de las tasas específicas de incidencia por grupos de edad.

### **I.5.2.1 TENDENCIA SECULAR DE LA FRACTURA DE CADERA**

La tendencia secular o temporal de las diferentes enfermedades es un reflejo de un complicado conjunto de factores sociales, epidemiológicos y demográficos. Al evaluar el cambio de la frecuencia de una enfermedad en un período de tiempo y en una misma población, se pueden observar ciertos factores que dependen básicamente de tres efectos del tiempo: el efecto de la edad, el efecto del período y el efecto de la fecha de nacimiento (efecto de cohorte).

#### **I.5.2.1.1 MODELOS DE EDAD-PERÍODO-COHORTE**

##### **I.5.2.1.1.1 EFECTO DE LA EDAD**

Este efecto hace referencia al proceso de envejecimiento y se observa cuando hay un cambio en la edad de la frecuencia de una determinada enfermedad. Es decir, muchas enfermedades presentan, por lo general, una tendencia al aumento de su prevalencia con la edad lo que refleja que el envejecimiento es una combinación de cambios biológicos, sociales y psicológicos que influyen en la susceptibilidad de presentar el proceso morboso.

##### **I.5.2.1.1.2 EFECTO DE PERÍODO**

Se presenta de forma independiente al efecto de la edad y al efecto de cohorte. Hace referencia a un cambio que afecta de manera uniforme a todos los grupos de edad y a todas las cohortes de población. Así, las curvas

## INTRODUCCIÓN

obtenidas cambian con la misma tendencia (positiva o negativa) y en la misma magnitud durante el mismo período de tiempo. Los elementos que determinan la identificación de una determinada enfermedad en un determinado período de tiempo y que son aplicables a todos los grupos de edad, como es el caso de las mejoras diagnósticas y terapéuticas e incluso los cambios en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), se manifiestan como alteraciones en las tendencias asociadas al momento de presentación del evento.

### I.5.2.1.1.3 EFECTO DE COHORTE

El efecto de cohorte varía según el año de nacimiento y es independiente de la edad. Las personas nacidas en un cierto momento, llevarán consigo a lo largo de toda su vida una mayor o una relativamente mayor probabilidad, de desarrollar una determinada enfermedad en algún momento de su vida. Este efecto se puede apreciar fácilmente en el caso de sujetos expuestos a catástrofes naturales, a la guerra, a la radiación o a fármacos tóxicos que posteriormente serían retirados del mercado. Pero también puede reflejar el efecto que ha tenido sobre dichos individuos el tipo de alimentación durante su infancia e incluso las enfermedades que han presentado durante los primeros años de vida. De este efecto de cohorte se derivaría un cambio inesperado en la distribución de los casos en función del grupo de edad.

El estudio sistemático de las tendencias seculares de las diferentes enfermedades pone de manifiesto fenómenos que ayudan a comprender su etiopatogenia y constituye una actividad de vigilancia epidemiológica

## INTRODUCCIÓN

especializada que permite alertar en muchos casos sobre su relevancia futura. Las tendencias seculares pueden proporcionar información sobre los efectos de los programas de detección precoz, de las estrategias de prevención o del efecto de las nuevas terapias farmacológicas. Su correcta interpretación también orienta sobre la evolución futura de la enfermedad y aporta elementos de decisión respecto a la distribución de recursos.

En la mayoría de las enfermedades crónicas con un componente etiológico medioambiental, identificado o no, se produce un intervalo de varias décadas entre la exposición inicial al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. Consecuentemente, los cambios en las tendencias seculares observados en el análisis de los datos, se corresponden con variaciones en las exposiciones producidas años atrás, cuando los individuos que están siendo objeto del estudio eran jóvenes. Por este motivo, el análisis de los datos, prestando especial atención a las tasas específicas de incidencia por edad, agrupadas por cohortes de nacimiento, resulta muy útil en la interpretación de las tendencias seculares y ayuda a explicar los fenómenos observados en las tasas de incidencia en un periodo concreto. Además, desde un punto de vista etiológico, tiene sentido agrupar a la población en función de la generación a la que pertenece, dado que la cohorte de nacimiento marca la probabilidad y la intensidad de exposición a muchos factores. Esta forma de proceder se aproxima al abordaje metodológico correspondiente a los estudios de cohortes observacionales.

De esta manera, la tendencia secular se caracteriza por ser un cambio sistemático en las tasas específicas por edad en función del tiempo. Para

## INTRODUCCIÓN

cualquier grupo de edad, el cambio secular se puede deber a un efecto de período, a un efecto de cohorte o a la combinación de ambos.

La utilización exclusiva de medidas como las tasas ajustadas por la edad y sexo, en la evaluación de las tendencias seculares, conlleva una visión del fenómeno en estudio que puede ser imprecisa o incompleta. La tasa ajustada, al ser una media ponderada, se desplaza hacia los grupos de mayor edad, reflejando el patrón de evolución de estos grupos (24, 25). Las tasas ajustadas por la edad en general describen la morbilidad y la mortalidad de los individuos de mayor edad, ignorando implícitamente el efecto de cohorte (26). A la hora de interpretar el patrón de cambio futuro de la variable en estudio, debemos prestar especial atención a los sujetos más jóvenes. En consecuencia, las tasas específicas por grupos de edad deben ser el componente central del estudio de las tendencias seculares de las enfermedades.

Los modelos de edad-período-cohorte suelen utilizarse en los estudios de epidemiología descriptiva para analizar la tendencia de la incidencia y de la mortalidad de las diferentes enfermedades pero, en general, pueden aplicarse a cualquier situación en la que se pretenda valorar el efecto temporal en la aparición de un evento. Así, constituye una cuestión de gran interés identificar si los cambios temporales de las tasas observados se asocian a un efecto de período o a un efecto de la cohorte de nacimiento, objetivo que no siempre es posible, dada la relación lineal exacta que existe entre estos factores. Este hecho se conoce como problema de "no identificabilidad". Para tratar de resolver o minimizar este problema se han

## INTRODUCCIÓN

propuesto diferentes métodos de análisis paramétricos, aunque en la actualidad, esta cuestión en los modelos de edad-período-cohorte, sigue sin tener una solución definitiva.

### I.6 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA

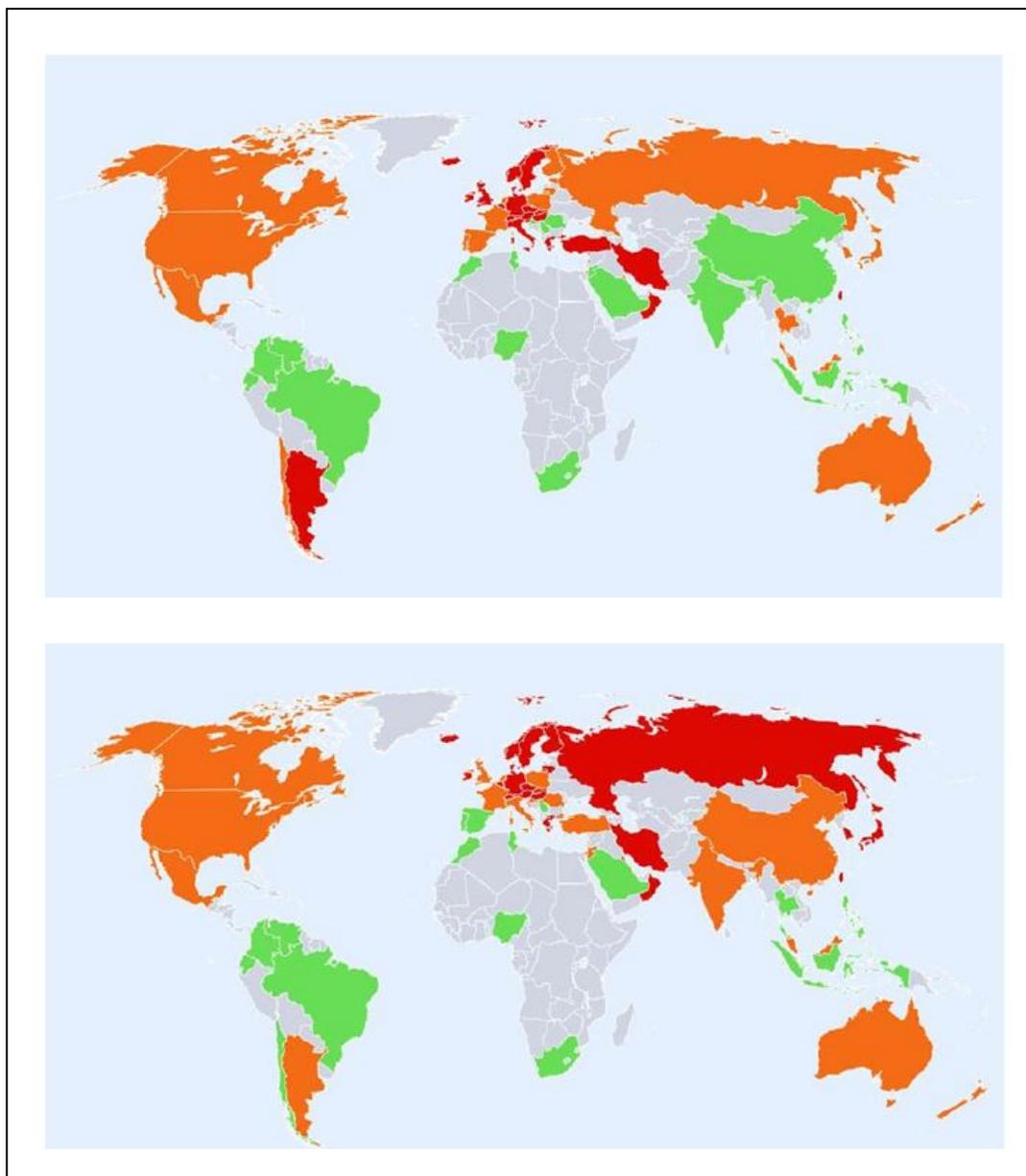
#### I.6.1 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL MUNDO

Durante el año 1999 el número de fracturas de cadera fue de 1,66 millones en todo el mundo y se ha estimado que en el año 2050 este número será de 6,26 millones, de las cuales, aproximadamente el 50 %, tendrá lugar en el continente asiático (27). En los países en vías de desarrollo, tanto la población global como la esperanza de vida, se duplicará durante los próximos 25 años. Con respecto a los países occidentales, si bien no se espera que la población aumente notablemente en los próximos años, las previsiones indican que el porcentaje de la población anciana en Europa aumentará en un 33% en las próximas tres décadas. Por lo tanto, la relevancia clínica y asistencial de la fractura de cadera supone uno de los mayores retos a los que se van a tener que enfrentar las autoridades sanitarias en las próximas cuatro décadas.

El informe realizado para el Grupo de trabajo de Epidemiología y Calidad de Vida de la International Osteoporosis Foundation (IOF) por Kanis et al. (28) en el año 2012, tenía como objetivo actualizar los datos disponibles sobre la incidencia ajustada por edad de la fractura de cadera en ambos sexos, a nivel mundial (figura 10). En total, se seleccionaron 72 estudios procedentes de 63 países. En su informe, estos autores señalaban diferencias en la incidencia de fractura de cadera de aproximadamente 10 veces según el área geográfica considerada. Los valores más altos correspondían a EE.UU y a los países del norte de Europa, especialmente Escandinavia, seguidos por los

## INTRODUCCIÓN

países asiáticos. África y América latina fueron las zonas que presentaban las cifras más bajas.



**Figura 8.** Incidencia de la fractura de cadera por la edad en las mujeres y en los varones por  $10^5$  pacientes-año en el mundo. Adaptado de Kanis et al. (28). El color rojo, el color naranja y el color verde indican categorías de riesgo designados como alta, (rojo:  $>300$  fracturas de cadera/ $10^5$  en las mujeres,  $> 150/10^5$  en los varones), moderado (naranja: 200-300 fracturas de cadera/ $10^5$  en las mujeres,  $100-150 /10^5$  en los varones) o bajo (verde:  $< 200$  fracturas de cadera/ $10^5$  en las mujeres,  $< 100/10^5$  en los varones).

## INTRODUCCIÓN

Los autores de este informe observaron igualmente que, considerando un mismo país, la incidencia ajustada por edad en los varones era aproximadamente la mitad que en las mujeres (figura 9).

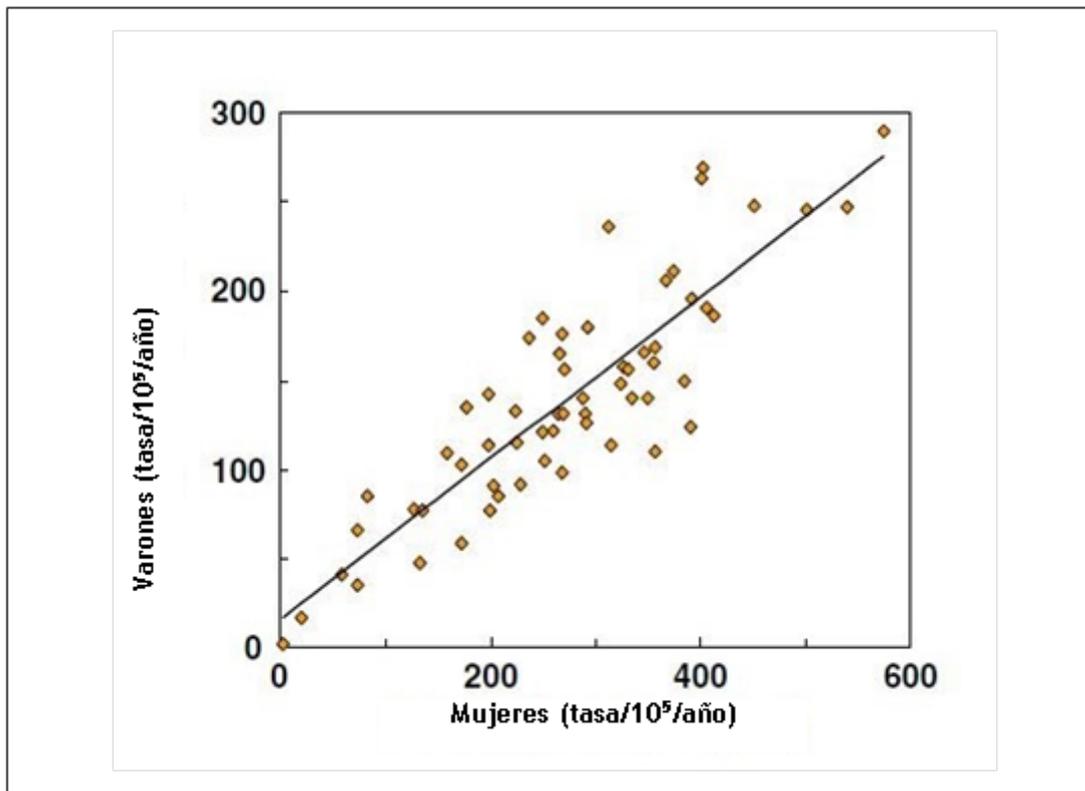


Figura 9. Tasas de fractura de cadera en el mundo en varones y mujeres. Adaptado de Kanis et al. (28).

En Europa, la incidencia anual más baja de fractura de cadera, en las mujeres, se ha encontrado en Rumanía y en Polonia. Las tasas más altas se han observado en Dinamarca y en Suecia (Figura 10). La diferencia en la incidencia de la fractura de cadera entre ambos valores fue aproximadamente el triple, valor menor que el observado a nivel mundial, aunque en todo caso, considerable (29).

## INTRODUCCIÓN

Muchos de los factores de riesgo identificados para la osteoporosis, y en particular, para la fractura de cadera (IMC bajo, ingesta inadecuada de calcio, exposición solar escasa, menopausia precoz) pueden justificar las diferencias encontradas especialmente entre diferentes comunidades si bien no explican de una manera tan clara las diferencias en el riesgo encontradas dentro de una misma comunidad.

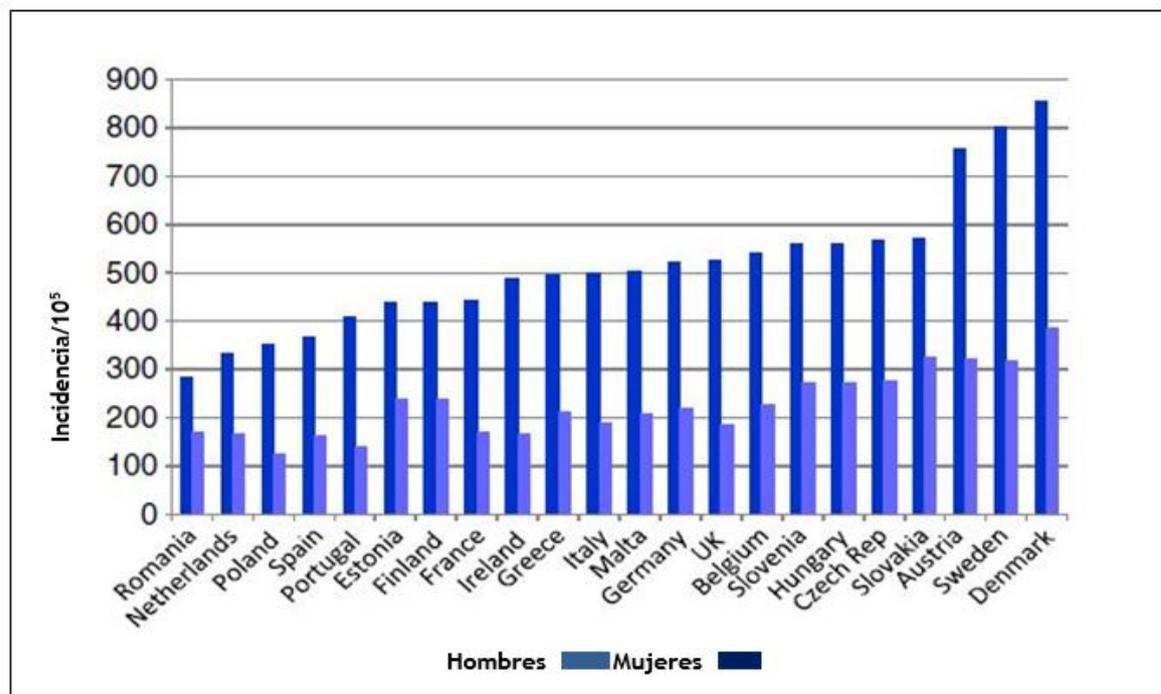
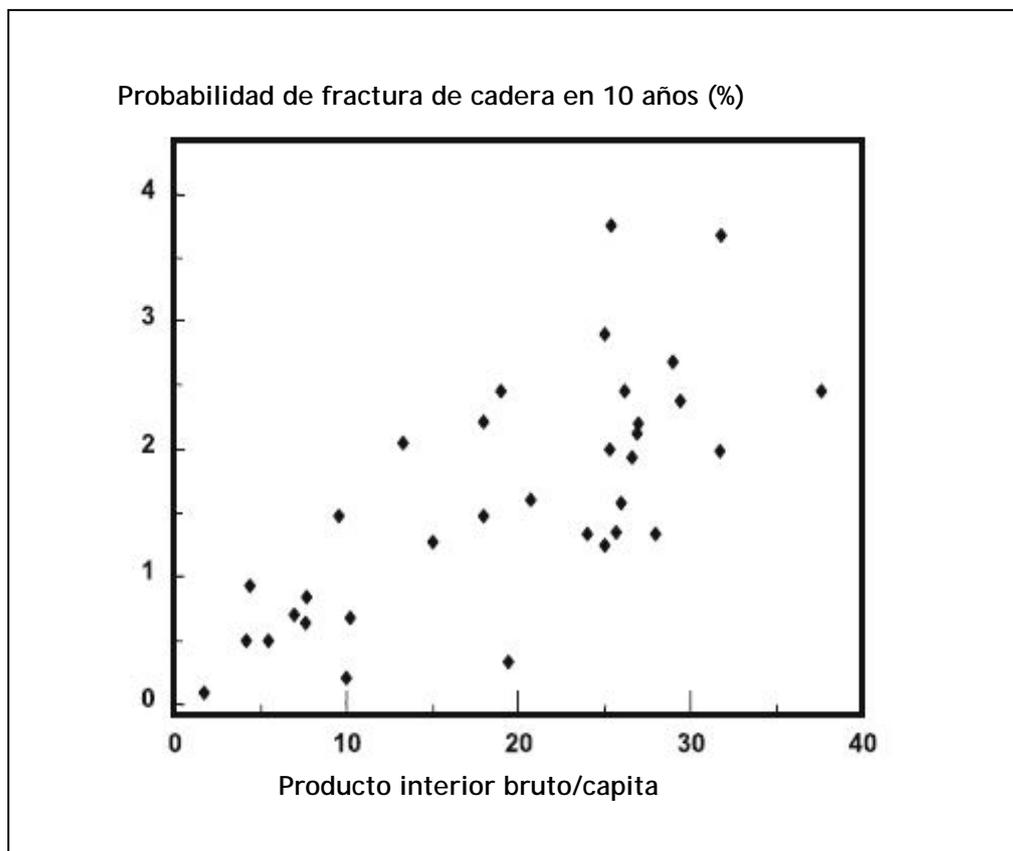


Figura 10. Incidencia estandarizada de la fractura de cadera en la UE. Adaptado de Hernlund et al (29).

En el reciente informe realizado por Hernlund et al.(29) en colaboración con la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA) apuntan al grado de prosperidad socio-económico alcanzado en cada comunidad como al mejor predictor del riesgo de fractura de cadera, hecho

que en última instancia se relacionaría con unos menores niveles de actividad física. (Figura 11)



**Figura 11.** Correlación entre la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres y PIB per cápita. (Adapatado de Johnell et al. (30))

Se ha encontrado, además, un gradiente decreciente en sentido nort-sur y urbano-rural en el norte de Europa y en los Estados Unidos. Las razones exactas de esta variación geográfica no están bien definidas pero es probable que estén implicados factores genéticos, ambientales y demográficos.

La tabla 3 resume el porcentaje de cambio anual (%) en las tasas de incidencia ajustadas por la edad y sexo en el mundo.

INTRODUCCIÓN

| REGIÓN                        | PAÍS                         | PERÍODO                   | % ANUAL DE CAMBIO                |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| EUROPA                        | Suecia <sup>(31)</sup>       | 1965-1980                 | + 2.2 %                          |
|                               | Suecia <sup>(32)</sup>       | 1992-1995                 | -0.5 %                           |
|                               | Noruega <sup>(33)</sup>      | 1979-1999                 | -1.9%                            |
|                               | Dinamarca <sup>(34)</sup>    | 1979-1997                 | +4.1%                            |
|                               | Dinamarca <sup>(35)</sup>    | 1997-2006                 | +1%                              |
|                               | Finlandia <sup>(36)</sup>    | 1992-2003                 | +2.5%                            |
|                               | Finlandia <sup>(37)</sup>    | 1970-1997                 | +2.2%                            |
|                               | Finlandia <sup>(38)</sup>    | 1997-2004                 | -2.4%                            |
|                               | Francia <sup>(39)</sup>      | 2002-2008                 | -1.3%                            |
|                               | Reino Unido <sup>(40)</sup>  | 1978-1995                 | +2%                              |
|                               | Reino Unido <sup>(41)</sup>  | 1989-1998                 | + 8% hasta 1992, después estable |
|                               | Reino Unido <sup>(42)</sup>  | 1968-1985                 | + 6% hasta 1978, después estable |
|                               | Países Bajos <sup>(43)</sup> | 1986-1993                 | +1.3%                            |
|                               | Países Bajos <sup>(44)</sup> | 1993-2002                 | -0.5%                            |
|                               | Alemania <sup>(45)</sup>     | 1995-2004                 | +0.5%                            |
|                               | Suiza <sup>(46)</sup>        | 1991-2000                 | -1.4%                            |
|                               | Austria <sup>(47)</sup>      | 1994-2006                 | +0.8%                            |
|                               | Austria <sup>(48)</sup>      | 1989-2008                 | -1%                              |
|                               | España <sup>(49)</sup>       | 1988-2002                 | +3.8%                            |
| NORTE AMÉRICA                 | Rochester <sup>(50)</sup>    | 1928-1972                 | +2%                              |
|                               | Rochester <sup>(51)</sup>    | 1972-1992                 | -0.8%                            |
|                               | Rochester <sup>(52)</sup>    | 1980-2006                 | -1.37%                           |
|                               | Framingham <sup>(53)</sup>   | 1948-1996                 | +1%                              |
|                               | EE. UU <sup>(54)</sup>       | 1986-1995                 | +0.9%                            |
|                               | EE. UU <sup>(54)</sup>       | 1996-2005                 | -2.5%                            |
|                               | Canadá <sup>(55)</sup>       | 1981-1992                 | +0.1%                            |
|                               | Canadá <sup>(56)</sup>       | 1992-2001                 | -0.9%                            |
|                               | Canadá <sup>(57)</sup>       | 1985-2005                 | -1.6%                            |
|                               | OCEANIA                      | Australia <sup>(58)</sup> | 1989-2000                        |
| Nueva Zelanda <sup>(59)</sup> |                              | 1950-1987                 | +2%                              |
| Nueva Zelanda <sup>(60)</sup> |                              | 1989-1998                 | -1.2%                            |
| ASIA                          | Hong Kong <sup>(61)</sup>    | 1966-1995                 | +7.5%                            |
|                               | Hong Kong <sup>(61)</sup>    | 1985-2001                 | -1.2%                            |
|                               | Singapur <sup>(62)</sup>     | 1991-1998                 | +1.2%                            |

Tabla 3. Cambio anual (%) en las incidencia ajustadas por la edad y sexo en el mundo.

Adaptada de Cooper et al. (63)

### I.6.2 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN NORTEAMÉRICA

#### I.6.2.1 ESTADOS UNIDOS (EE.UU)

Melton et al. (64,65), llevaron a cabo un estudio descriptivo poblacional entre los habitantes mayores de 65 años de la región de Rochester, Minnesota, desde 1928 hasta 1992. Encontraron un aumento de 5 veces en la incidencia de la fractura de cadera en el periodo comprendido entre los años 1928 y 1942 y en el de 1973 a 1982, que pasó a ser de 135,8 a 675,8 por 100.000 habitantes. Este cambio fue debido, casi en su totalidad, al aumento en la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres hasta 1950, y en los varones hasta 1980, observado en todos los grupos de edad. La disminución de las tasas de incidencia a partir de entonces condujo a una caída del 9% en la tasa de fractura de cadera en el período comprendido entre 1973 y 1982 y el comprendido entre 1983 y 1992 pasando a ser del 612,7 por 100.000 habitantes. Igualmente, observaron un aumento de 13,7 años en la edad a la que aparecía la primera fractura de cadera, hecho que explicaban por el envejecimiento de la población.

Un análisis más reciente de los datos de la cohorte de Rochester, un estudio de extensión realizado entre 1980 y 2006, incluyendo una evaluación de la incidencia de la fractura de cadera en la población residente en un área rural del Condado de Olmsted, Minnesota, (66,67) concluyó que la incidencia de la primera fractura de cadera disminuyó en un 1,37% anual en las mujeres, pero se mantuvo sin cambios en los varones (figura 12).

## INTRODUCCIÓN

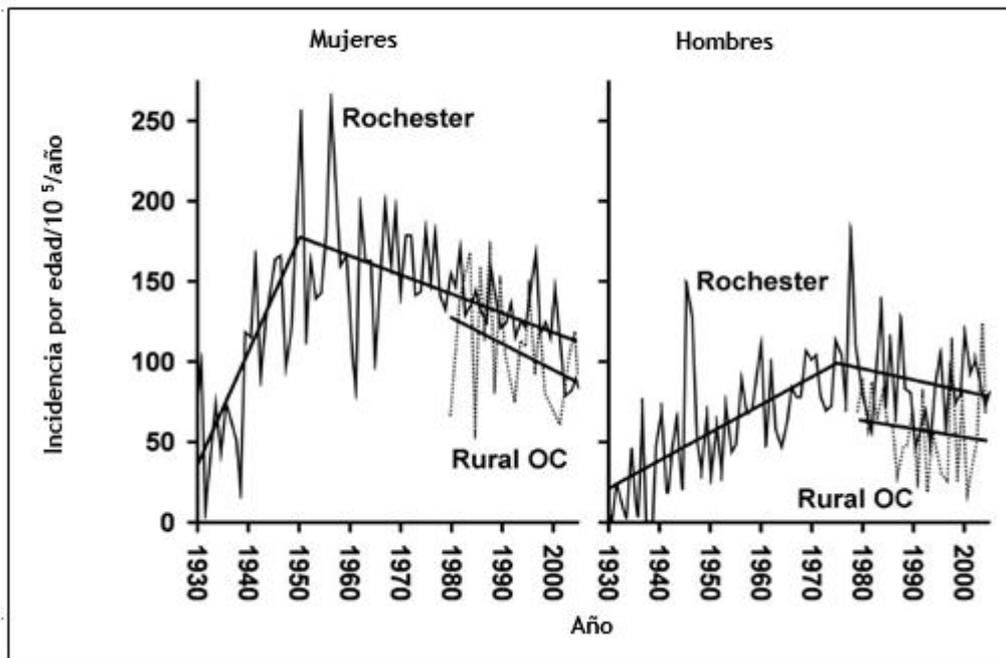


Figura 12. Incidencia de la fractura de cadera en Rochester (1928-2006) y en condado rural de Olmsted (1980-2006), Minnesota. Adaptado de Melton et al. (67)

Bacon, (68) utilizó los datos de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias (National Hospital Discharge Survey), que recoge información relativa al 0,6% de todas las altas hospitalarias en EE.UU, para analizar la tendencia secular en la incidencia de la fractura de cadera entre 1965 y 1993, en la población caucásica mayor de 50 años. Al analizar estos datos, observó un aumento lineal de la incidencia de la fractura de cadera en los varones a partir de los 80 años. Sin embargo, las tasas no cambiaron significativamente en las mujeres ni en el grupo de los varones jóvenes. El estudio señalaba la alta prevalencia del hábito tabáquico entre los varones de mayor edad, como principal factor responsable del aumento de la incidencia de la fractura de cadera en este subgrupo de población.

## INTRODUCCIÓN

Brauer et al.,(69) al analizar una muestra del 20% de los archivos hospitalarios del MedPAR referentes al período 1985-2005, identificaron un total de 786.717 fracturas de cadera en los pacientes mayores de 65 años, dados de alta de los hospitales de agudos de EE.UU, con el diagnóstico principal de fractura de cadera. Obtuvieron información sobre el consumo de medicamentos a través de una encuesta realizada a 109.805 pacientes entre los años 1992 y 2005 y, con estos datos, extrapolaron la tendencia de uso de bisfosfonatos, estrógenos y fármacos moduladores del receptor estrogénico (SERMs). Durante el período de estudio, la media anual de fracturas de cadera en las mujeres fue de 957,3 por 100.000 y de 414,4 por 10<sup>5</sup> en los varones. La incidencia ajustada por edad aumentó entre 1986 y 1995 y luego disminuyó de manera constante entre 1995 y 2005. En las mujeres, aumentó un 9%, pasando de 964,2 por 10<sup>5</sup> en 1986 a 1.050,9 en 1995, con un descenso posterior del 24,5%, situándose en 793,5 por 10<sup>5</sup> en el año 2005. En los varones, el aumento de la incidencia entre 1986 y 1995 fue del 16,4%, pasando de 392,4 a 456,6 por 10<sup>5</sup>, con un descenso posterior del 19,2%, situándose en 2005 en 369 casos por 10<sup>5</sup> habitantes. Tanto en los varones como en las mujeres el incremento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1986 y 1995 fue más pronunciado en los sujetos mayores de 75 años.

El descenso en la incidencia de la fractura de cadera que se produce a partir de 1995, coincide en el tiempo con la comercialización de los aminobisfosfonatos, pero a pesar de ello los autores no establecen una clara relación causal. De hecho, el aumento en el uso de estos fármacos justificaría únicamente una reducción del 9% en la incidencia de la fractura de cadera en

## INTRODUCCIÓN

mujeres y dado su escaso uso en los varones no explicaría el descenso que también se observa entre la población masculina. Los cambios de estilo de vida, en especial la suplementación con calcio y vitamina D, la disminución del tabaquismo, la moderación en el consumo de alcohol, la prevención de las caídas y el aumento de la actividad física podrían estar implicados en el descenso de la incidencia de la fractura de cadera observado en este estudio.

El estudio Framingham, estudio de cohorte de base poblacional realizado entre 1948 y 1996, confirmó una tasa de incidencia progresivamente creciente de fractura de cadera durante la segunda mitad del siglo pasado. Además, este estudio sugiere un efecto de cohorte de nacimiento en el riesgo de fractura de cadera, con tasas un 20% y un 40% mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921 respectivamente, en comparación con las nacidas en la década anterior. Datos similares se han observado en el Reino Unido (42) y en Finlandia (38), lo que apunta al efecto de factores etiológicos que, actuando en etapas iniciales de la vida, darían lugar a un aumento de las tasas de fractura de cadera en las generaciones sucesivas.

Samelson et al.,(53) determinaron las tasas de fractura de cadera específicas por edad en el Estudio Framingham, y estudiaron la relación entre la cohorte de nacimiento y el riesgo de fractura de cadera partiendo de la premisa de que la resistencia ósea en la vejez es una función de la acumulación de masa ósea en las primeras dos décadas de vida, así como de la pérdida ósea a partir de la edad media de la vida.

## INTRODUCCIÓN

Para cada cohorte de nacimiento encontraron una relación exponencial entre la edad y el riesgo de fractura de cadera, tanto entre las mujeres como entre los varones (figura 13). En comparación con las mujeres nacidas en 1900, la incidencia fue de 1,2 veces y 1,4 veces mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921, respectivamente. En los varones, comparando con la cohorte de nacimiento más antigua (1887-1900), el riesgo de fractura fue un 50% mayor en los varones nacidos entre 1901 y 1910 y dos veces mayor para los nacidos en el último período de estudio (1911-1921).

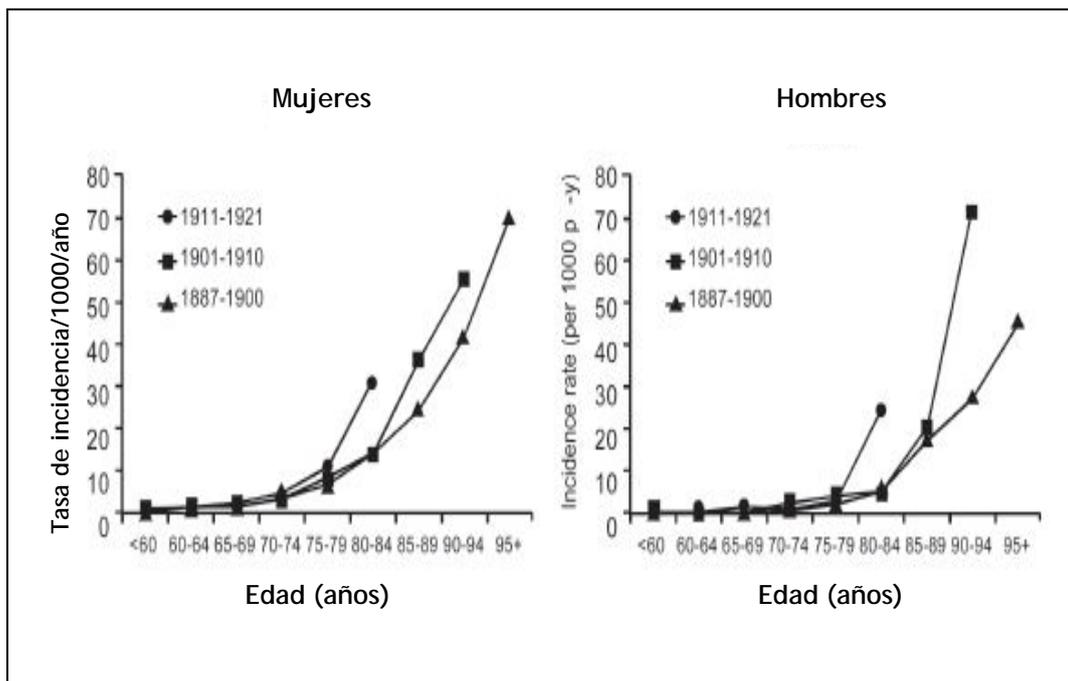


Figura 13. Tasas de incidencia de la fractura de cadera por cohorte de nacimiento. Adaptado de Samelson et al.,(53)

## I.6.2.2 CANADÁ

Leslie et al.(57) , analizaron los datos recogidos por el Instituto Canadiense de Información Sanitaria entre los años 1985 y 2005, e identificaron, 570.872 pacientes hospitalizados con el diagnóstico principal de fractura de cadera. Durante los 21 años analizados, las tasas de fractura de cadera disminuyeron en ambos sexos y en todos los grupos de edad (figura 14), con un descenso medio del 31,8% en las mujeres (118,6 a 80,9 fracturas por cada  $10^5$  personas-año) y de un 25% en los varones (68,2 a 51,1 fracturas por cada  $10^5$  personas- año).

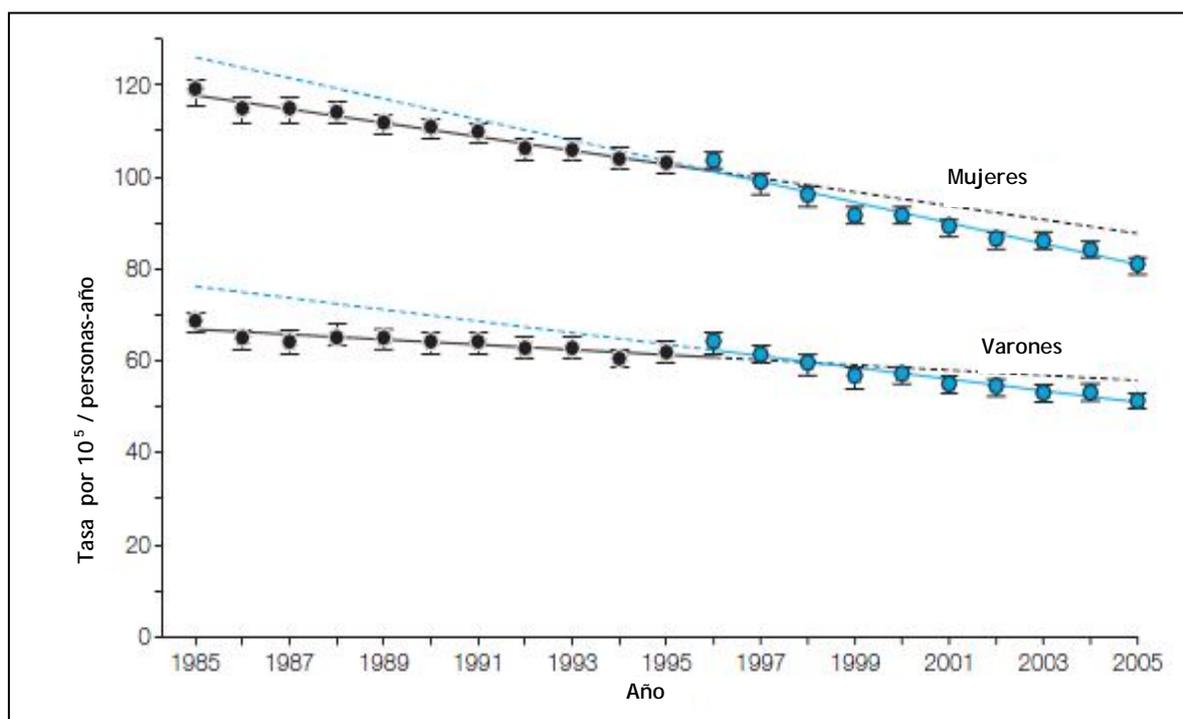


Figura 14. Tasas de la fractura de cadera en Canadá. Las líneas negras identifican el período de 1985-1995 y las azules el periodo 1996 -2005. Adaptado de Leslie et al. (57)

El descenso absoluto más acusado tuvo lugar en el grupo de sujetos de más de 85 años, tanto en las mujeres (785,7 casos por  $10^5$  personas-año) como en los varones (455,5 casos por  $10^5$  personas-año). El análisis de regresión

## INTRODUCCIÓN

identificó un cambio en la pendiente alrededor del año 1996. Para la población general, el porcentaje medio de disminución anual ajustado por edad de la tasa de fractura de cadera fue de 1,2% por año desde 1985 hasta 1996 y de 2,4% por año desde 1996 hasta 2005.

Este trabajo canadiense señala una disminución en la incidencia de la fractura de cadera anterior a la generalización de la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y al uso de los fármacos antiosteoporóticos actuales, si bien el mayor descenso en la tasa de fractura de cadera observado en el último período del estudio, podría ser el reflejo de la consolidación de dichas intervenciones. Sin embargo, el empleo de estas medidas no explicaría la reducción observada en los varones, ya que no fueron el objetivo de las campañas de detección y tratamiento de la osteoporosis. La tendencia decreciente observada en ambos sexos, descarta también el efecto de otras medicaciones, como la terapia hormonal sustitutiva, en el cambio de la incidencia de la fractura de cadera.

Jean et al(70) , analizaron si el patrón observado por el grupo de Leslie se podía explicar por un efecto de periodo, un efecto de cohorte de nacimiento, o por ambos. Apreciaron efectos de período significativos, tanto en los varones como en las mujeres. En comparación con las tasas de incidencia de fractura de cadera entre los años 1985 y 1989, las tasas observadas entre los años 2000 y 2004 se redujeron en un 21% y en un 32% en los varones y en las mujeres, respectivamente. También se observaron efectos de cohorte de nacimiento en ambos sexos.

## INTRODUCCIÓN

Así, las cohortes nacidas antes de 1950 tenían un mayor riesgo de fractura de cadera, mientras que las nacidas después de 1954 tenían un riesgo menor. La disminución en las tasas de incidencia en los varones fue del 7% por cada período de 5 años y del 12% en las mujeres.

Al igual que en los EE.UU, se ha propuesto la posibilidad de un efecto de cohorte de nacimiento (53) que daría lugar a un envejecimiento más saludable de la población con una mayor capacidad funcional y un menor riesgo de caídas con consecuencias graves. Se ha señalado que el incremento del sobrepeso y de la obesidad en las sociedades modernas podría contribuir a la reducción de las tasas de fractura ya que un mayor peso corporal tradicionalmente se ha asociado con una mayor densidad ósea y con un mayor acumulo de grasa subcutánea en la región trocantérea.

### I.6.3 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN ASIA

Se estima que alrededor del 30% de las fracturas de cadera que se producen en el mundo tienen lugar en las diferentes poblaciones asiáticas, sobre todo en China (63). Existen estudios sobre la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera, llevados a cabo en China, en Singapur y en Japón. Sin embargo, no existen datos sobre la tendencia secular en Rusia y recientemente Dhanwal et al.(71) han llevado a cabo un pequeño estudio retrospectivo en Rohtak, un distrito del norte de la India, en el que han encontrado unas tasas de fractura de cadera intermedias entre las de los países occidentales y las del continente africano.

De manera global, la mayoría de los estudios realizados en poblaciones asiáticas han señalado una tendencia creciente en las tasas de incidencia de fractura de cadera ajustadas por la edad, en ambos sexos, hasta mediados de la década de los 90 y, posteriormente una disminución de las mismas.

En Hong Kong, los estudios realizados por Chalmers et al. (72) y por Lau et al.,(73,74,75) revelaron grandes aumentos en la incidencia de fractura de cadera ajustada por la edad, tanto en varones como en mujeres, entre los años 1966 y 1985 (1,7 veces entre los varones y 2,5 veces en las mujeres) y que se siguieron de un período de estabilización entre los años 1985 y 1995. En las mujeres, se observó un aumento en la incidencia de fracturas hasta 1996, y a partir de entonces la incidencia disminuyó. La incidencia de fractura de cadera en los varones comenzó a estabilizarse a partir de 1985 y a

## INTRODUCCIÓN

disminuir a partir del año 2000, momento en el que las tasas de incidencia prácticamente se igualaron con las registradas en el Reino Unido en ese mismo periodo de tiempo.

La incidencia de la fractura de cadera en Singapur se encuentra entre las más altas de Asia, y se asemeja a la observada en Hong Kong. Koh et al., (62) estimaron un incremento anual en torno al 1%, entre los años 1991 y 1998, en comparación con los datos obtenidos en un estudio anterior realizado en 1965.

Los estudios realizados en Hong Kong y en Singapur sugieren que varios factores pueden justificar los cambios observados en estas poblaciones. Así, la generalización del uso de bisfosfonatos a partir de 1995, la intensificación del empleo de la terapia hormonal sustitutiva, y los cambios introducidos en la dieta, en particular la ingesta de mayores cantidades de calcio y vitamina D (una baja ingesta de calcio en la dieta es una característica distintiva de la dieta asiática (76,77), pueden ser alguno de los factores implicados. También los cambios en el estilo de vida, fundamentalmente el aumento de la actividad física en el grupo de población más joven y el proceso de urbanización (el aumento de la fractura de cadera observado entre 1996 y 1990 en la ciudad de Hong Kong coincide en el tiempo con el proceso de urbanización de la ciudad), se han sugerido como factores relacionados con los cambios observados en la incidencia de la fractura de cadera.

Sin embargo, no se puede descartar la existencia de un efecto de cohorte en los estudios anteriormente comentados. Por ejemplo, los pacientes mayores de 50 años durante la década de 1990, al haber vivido

## INTRODUCCIÓN

durante su infancia una situación social y económica desfavorable (mala alimentación, acceso deficiente a la atención médica general) podrían estar predispuestos a presentar una peor salud ósea y por ende, a desarrollar osteoporosis.

El tercer grupo de estudios realizados en Asia se ha llevado a cabo en Japón. Japón es el país con la mayor esperanza de vida del mundo y hace frente a un envejecimiento poblacional sin precedentes. La fractura de cadera, junto con la enfermedad cerebrovascular, es la principal causa de pérdida de autonomía y de disminución de la calidad de vida en las personas ancianas de este país (78).

Desde 1987 cada 5 años se han realizado encuestas a nivel nacional para conocer la incidencia específica por sexo y edad de la fractura de cadera en la población japonesa. En 1987 el número estimado de fracturas de cadera fue de aproximadamente 53.200. En 1992 se estimó que el número de nuevos pacientes fracturados pasaba a ser de 76.600. En 1997 este número fue de 92.400 y en 2002 la cifra estimada fue de 117.900 (79). Por tanto, el número de nuevos pacientes con fractura de cadera aumentó en 2,2 veces entre los años 1987 y 2002.

Orimo et al. ,observaron en el año 2007 (78) , que el número de nuevos pacientes con fractura de cadera era de 148.100 (31.300 varones y 116.800 mujeres), lo que suponía un aumento de 1,26 veces respecto a las cifras de 2002 y de 2,78 veces respecto a los valores obtenidos en el año 1987. Especialmente remarcable fue el aumento en el número de fracturas de cadera objetivado en la población femenina, que pasó de 39.700 casos en

## INTRODUCCIÓN

1987 a 116.800 casos en 2007. La incidencia de fractura de cadera aumentó en ambos sexos en cada quinquenio. En 2007 la incidencia fue 1,66 veces mayor en los hombres y 1,97 veces mayor en las mujeres que en el año 1992. Las tasas de incidencia de fractura de cadera por 10.000 habitantes en los varones de 60 a 69 años y en las mujeres de 60 a 79 años, fueron las más bajas de todo el período de 15 años analizado, pero siguieron siendo muy elevadas en los grupos de mayor edad. Los autores atribuyeron esta discrepancia en las cifras, al efecto positivo de las campañas de prevención y tratamiento de la osteoporosis que, de hecho, tienen su principal foco de atención en dicho sector de la población. En las personas de más de 80 años se sugirió que el tratamiento de las enfermedades vasculares como el ictus, podría tener prioridad sobre el tratamiento de la osteoporosis favoreciendo que la incidencia de fractura de cadera fuese mayor.

En resumen, los estudios en poblaciones asiáticas coinciden en señalar una tendencia al incremento de la incidencia de la fractura de cadera. Los estudios de Hong Kong y Singapur sugieren que las tendencias seculares pueden haber alcanzado una meseta, pero los de Japón sugieren que la incidencia de la fractura de cadera continua aumentando.

### I.6.4 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN OCEANÍA

La evolución de la incidencia de la fractura de cadera en Nueva Zelanda y en Australia ha seguido un patrón similar al observado en América del Norte y Europa.

#### I.6.4.1 NUEVA ZELANDA

Rockwood et al. (59) analizaron las tasas de fractura de cadera ajustadas por la edad, en los pacientes mayores de 65 años ingresados en los hospitales públicos de Nueva Zelanda entre 1950 y 1987. Observaron un incremento desproporcionado en el número de fracturas en el grupo de población de más de 75 años, en especial entre las mujeres mayores de 85 años, no explicable por el aumento de la población en esta franja de edad. Realizaron un análisis de regresión según las predicciones de crecimiento de la población y estimaron, que en el año 2011 la incidencia de fractura de cadera se duplicaría.

Fielden et al., (60) realizaron un estudio de seguimiento entre los años 1988 y 1999 con el objetivo de comparar las tasas de incidencia de fractura de cadera en Nueva Zelanda durante ese período de tiempo con las predichas en 1990 por Rockwood et al.. Tanto en los varones como en las mujeres, el número de fracturas de cadera entre 1988 y 1993 fue similar al número previsto, pero a partir de 1995 el número fue significativamente inferior al esperado. Atribuyeron este hecho a la consolidación de las estrategias para controlar los factores de riesgo de osteoporosis, a las medidas emprendidas

## INTRODUCCIÓN

para evitar las fracturas por fragilidad (realización de dietas ricas en calcio y vitamina D, aumento del ejercicio físico, prevención de las caídas), así como a las actuaciones dirigidas para minimizar la morbilidad asociada a la fractura de cadera. Los autores, argumentaban que dichas medidas explicarían el descenso en la incidencia de la fractura de cadera entre la población más joven, pero no justificarían la reducción de las tasas de fractura de cadera observadas a partir de 1990 en los mayores de 80 años. Para explicar este fenómeno, se señaló que los miembros de este grupo de edad eran niños durante los primeros años del siglo XX y tanto su nutrición, como su salud (el hecho de haber sufrido, presuntamente, un mayor número de enfermedades que interferirían con la absorción del calcio) habrían condicionado un proceso subóptimo de formación y maduración ósea que habría influenciado de forma negativa los valores de DMO alcanzados por este sector de la población. Sin embargo, las tasas de fractura de cadera en este grupo de edad se mantuvieron estables lo que podría estar en relación con el hecho de que las personas mayores de 80 años en 1990 hubieran realizado más ejercicio físico durante la infancia, factor protector de la osteoporosis. A pesar de lo razonable de estas hipótesis, los autores no establecen una relación causal de forma clara entre la estabilización de las tasas de fractura de cadera y las medidas mencionadas. Posteriormente, Stephenson et al. (80), se replantearon por qué los resultados observados por Fielden et al. no se ajustaban a las predicciones del grupo de Rockwood. Señalaron que en el estudio de Fielden no se ofrecía información detallada sobre la selección de los casos, por lo que estos autores volvieron a analizar la incidencia de la fractura de cadera prestando especial atención a los criterios de inclusión. El

## INTRODUCCIÓN

diseño del estudio de Stephenson presentaba tres diferencias en los criterios de inclusión en comparación con los utilizados por el grupo de Fielden: a) la inclusión de los códigos de diagnóstico 821 (fractura de otras partes no especificadas del fémur), 827 (otras fracturas múltiples mal definidas de las extremidades inferiores), 828 (fracturas múltiples con afectación de ambas extremidades inferiores, fracturas de las extremidades inferiores y de las extremidades superiores, y las fracturas de las extremidades inferiores con afectación costal y/o del esternón) y 804 (fracturas múltiples que afectan el cráneo o la cara junto con otros huesos), además de la serie habitual 820 (fractura del cuello del fémur), utilizada en la mayoría de los trabajos publicados; b) la inclusión de casos con diagnóstico de refractura de cadera, y c) la exclusión de los pacientes atendidos en régimen de hospitalización de día o los reingresos precoces. De esta manera, las estimaciones de las tendencias de las tasas de fractura de cadera específicas por edad, especialmente entre las mujeres, mostraron que la disminución era mucho menos importante que la observada por Fielden et al.

### I.6.4.2 AUSTRALIA

En Australia el número y la tasa de ingresos hospitalarios por fractura de cadera aumentaron durante la década de 1980 (81,82). Las estimaciones poblacionales basadas en las tendencias seculares y en las proyecciones de crecimiento demográfico sugieren que el número de fracturas de cadera aumentará entre 4 y 5 veces en el año 2051 (83). A pesar de esto, son varios

## INTRODUCCIÓN

los trabajos que informan sobre un descenso en la incidencia en la fractura de cadera estandarizada por edad, en este país.

Crisp et al. (84), analizaron los casos de fractura de cadera en dos períodos (1997-1998 y 2006-2007). Observaron que las cifras crudas de fractura de cadera aumentaron, pasando de 14.769 (3.631 en varones y 11.138 en mujeres) entre los años 1997 y 1998 a 16.412 (4.443 en hombres y 11.969 en mujeres) en 2006-2007, lo que suponía un incremento del 11%. Este aumento general se debió a un aumento del número de casos en los grupos de mayor edad. De hecho, esta cifra en el grupo de 80 a 89 años aumentó aproximadamente un 30%, mientras que el número entre los de 90 o más años se duplicó. La incidencia de fractura de cadera entre los sujetos de entre 50 y 79 años, o bien se mantuvo estable o disminuyó ligeramente en ambos sexos. Por el contrario, entre los australianos mayores de 50 años, las tasas de incidencia estandarizadas por edad se redujeron en un 20% (370 a 295 por  $10^5$ ) y en un 13% (200 a 174 por  $10^5$ ) en mujeres y hombres, respectivamente. La tasa de incidencia se mantuvo estable en el grupo de entre 50 y 59 años, pero disminuyó significativamente entre los sujetos de 60 a 89 años. Se encontró un aumento significativo en las tasas de incidencia entre los varones de entre 90 y 94 años (de 1859 a 2256 por  $10^5$ ) y entre los varones y las mujeres de 95 o más años (de 2619 a 3495 por  $10^5$  en los varones, y de 3.289 a 3.780 por  $10^5$  en las mujeres) (figuras 15 y 16).

## INTRODUCCIÓN

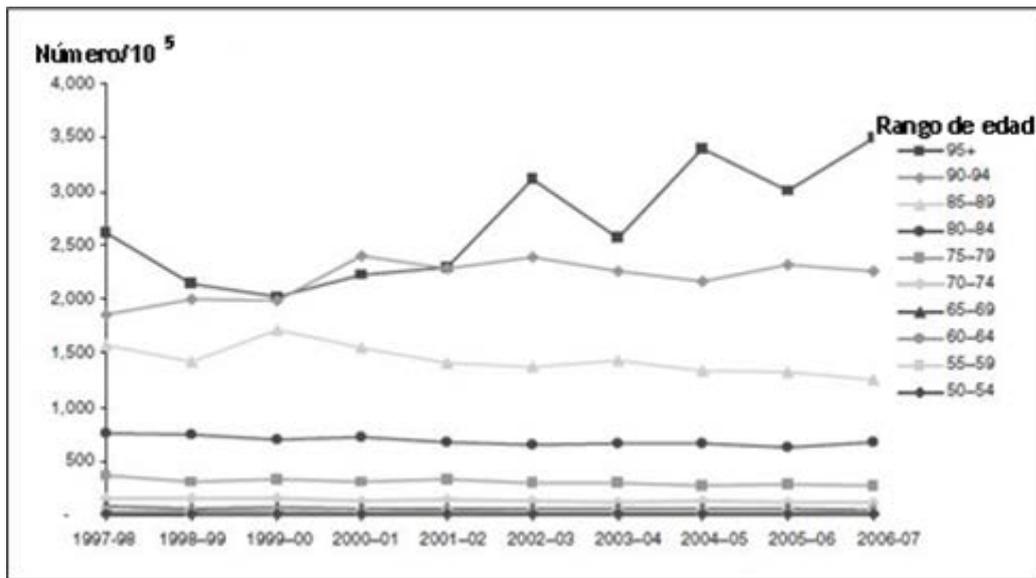


Figura 15. Evolución de las tasas de incidencia de la fractura osteoporótica de cadera en los varones entre los años 1997-1998 a 2006-2007 en Australia. Adaptado de Crisp et al.(84)

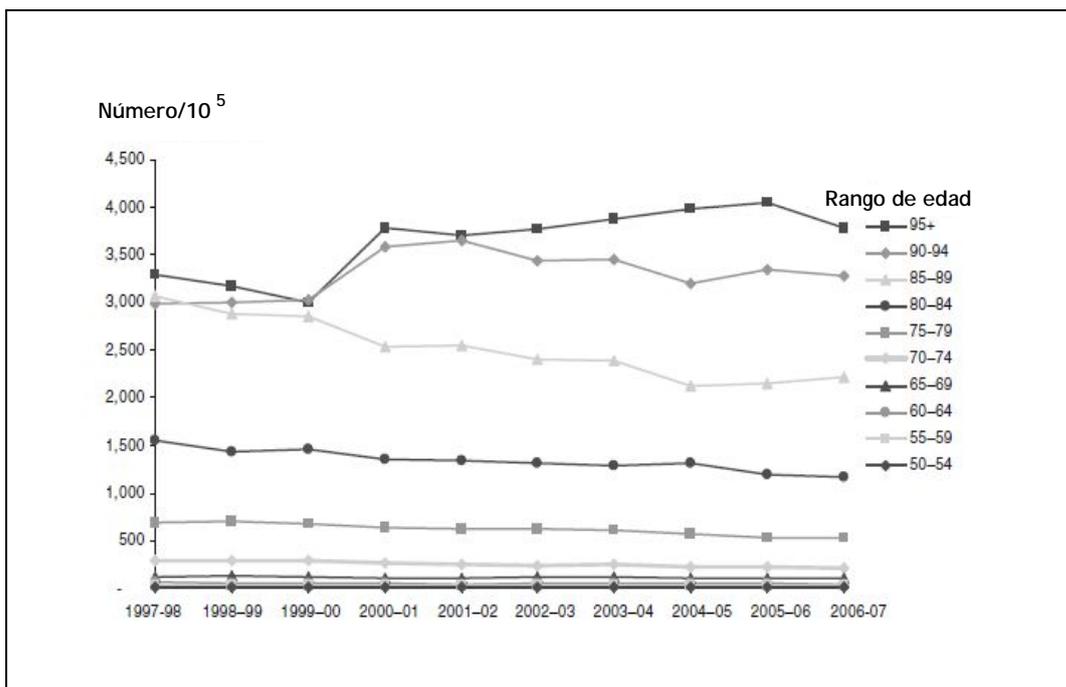


Figura 16. Evolución de las tasas de incidencia de la fractura osteoporótica de cadera en las mujeres entre los años 1997-1998 a 2006-2007 en Australia. Adaptado de Crisp et al.(84)

## INTRODUCCIÓN

El mayor uso de bisfosfonatos (figura 17) y el éxito de las campañas de salud pública dirigidas a la sensibilización frente a la osteoporosis y a la prevención de las caídas y de las fracturas, se han implicado en la disminución observada. Otras posibles explicaciones incluirían el uso generalizado de la terapia hormonal sustitutiva, el aumento en el índice de masa corporal, el mayor uso de suplementos de calcio y vitamina D y la reducción de la prevalencia del hábito tabáquico (58;78). La falta de disminución de fractura de cadera en los sujetos de más edad podría reflejar un menor acceso o disposición a prescribir o tomar medicamentos para la osteoporosis en estos individuos.

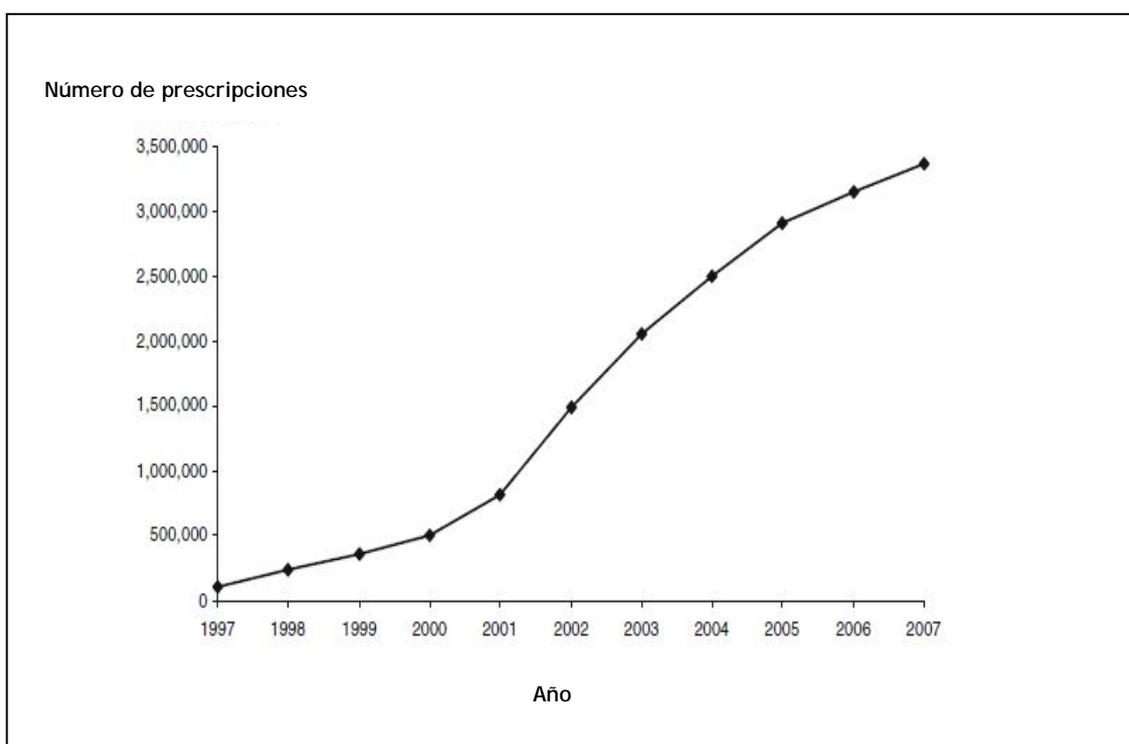


Figura 17. Consumo de bisfosfonatos entre 1997 y 2007. Adaptado de Crisp et al.(84)

## I.6.5 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN ÁFRICA

No hay datos sobre la tendencia secular de la fractura de cadera en la mayoría de los países del continente africano. Se considera que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son poco frecuentes en África pero, de hecho, no existen políticas preventivas ni programas de detección ni de tratamiento específicos en la mayoría de los países subsaharianos. El Maghraoui et al.(85) , analizaron las fracturas de cadera ocurridas en la ciudad de Rabat, Marruecos, entre los años 2006 y 2009.

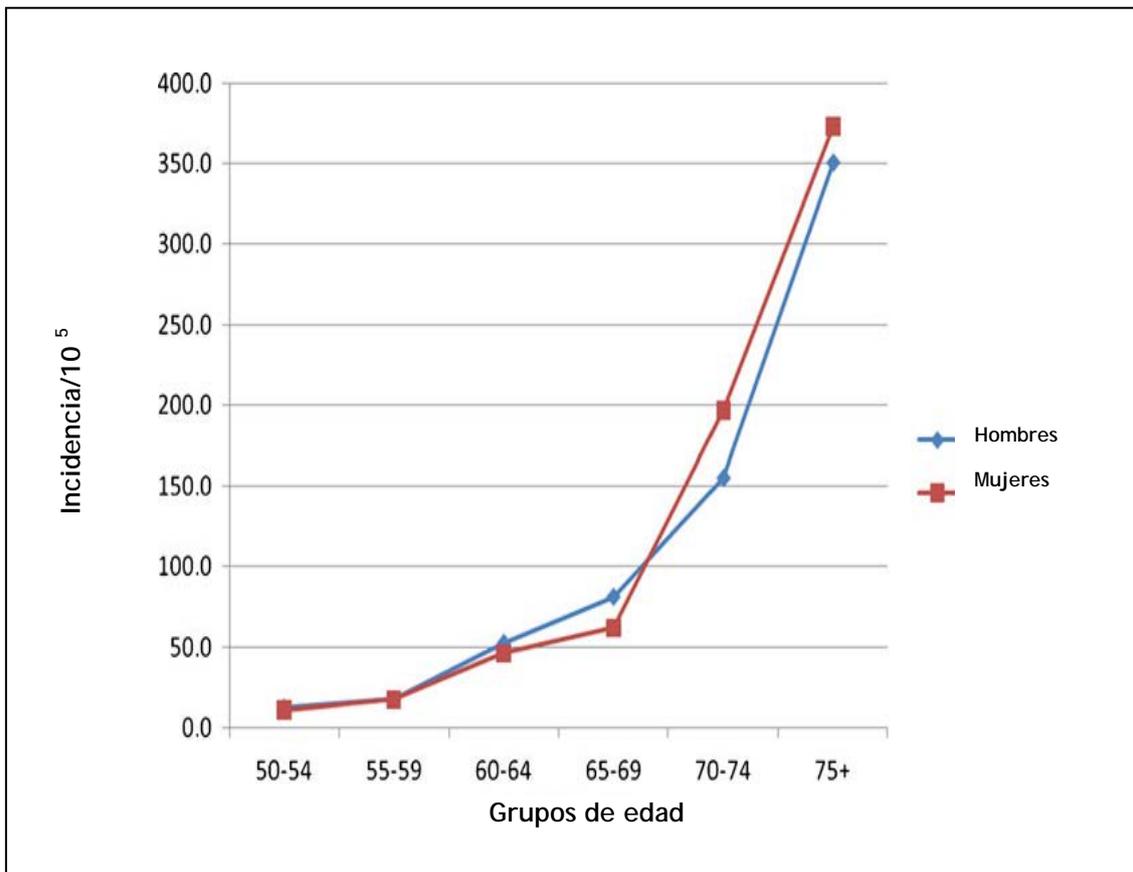


Figura 18. Incidencia de fractura de cadera en Marruecos entre los años 2006 y 2009. Adaptado de Maghraoui et al.(85)

## INTRODUCCIÓN

Se registraron un total de 723 casos en las mujeres (54,3%) y 607 en los varones (45,6%). La tasa de incidencia ajustada fue mayor en las mujeres que en los varones (85,9 frente a 72,7 por 10<sup>5</sup> personas-año). La tasa anual de incidencia aumentó durante el período de estudio un 3,1% en los varones y disminuyó un 0,4% en las mujeres, hallazgo que no fue estadísticamente significativo. Las fracturas trocantéricas fueron más frecuentes que las cervicales tanto en los varones como en las mujeres (60,2 vs 39,4% en varones y 61,3 frente a 37,7% en mujeres). No se encontró un patrón de estacionalidad en la incidencia de la fractura de cadera.

Zebaze et al. (86), realizaron un estudio retrospectivo en Camerún, incluyendo todos los pacientes mayores de 35 años ingresados con el diagnóstico de fractura de cadera entre 1996 y 1998 en los 2 hospitales principales de la capital del país. Se registraron un total de 55 fracturas de cadera, 26 en mujeres y 29 en varones. El 88,5% de las fracturas en mujeres se produjo en las mayores de 50 años y el 61,5% fueron fracturas cervicales. En los varones, el 58,6% de las fracturas tuvieron lugar en los mayores de 50 años y también fueron más frecuentes las cervicales (62%). La incidencia de fractura de cadera en los mayores de 65 años por 10<sup>5</sup> personas y año, fue de 24,4 en las mujeres y de 20,7 en los varones (figura 18).

Ambos trabajos muestran una incidencia de fractura de cadera una o dos veces menor que en los países occidentales o asiáticos. No existe evidencia de que los africanos presenten una mayor DMO y, sin embargo, sí son frecuentes en esta población los factores de riesgo de osteoporosis, como la baja ingesta de calcio, la multiparidad y la lactancia materna prolongada

(87-89). Los valores encontrados son muy probablemente el resultado de la corta esperanza de vida en estos países y de errores de codificación, por lo que los datos en África son muy poco valorables.

### I.6.6 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA EN EUROPA

Existen datos publicados sobre la incidencia de la fractura de cadera en Escandinavia, Norte y centro de Europa y Europa del sur. La mayoría de los estudios se han realizado en las últimas cinco décadas. Se ha evidenciado un gradiente norte-sur, registrándose las cifras más elevadas de fractura en Suecia y Noruega, y las más bajas en Francia y Suiza.

#### I.6.6.1 ESCANDINAVIA

Los países que conforman Escandinavia (Finlandia, Suecia, Noruega y Dinamarca) presentan la tasa de incidencia de fractura de cadera más alta del mundo. Existe gran cantidad de trabajos que han analizado la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en los diferentes países de esta región del norte de Europa. De forma global, la incidencia de la fractura de cadera en los países escandinavos, aumentó entre 1950 y 1990. Durante las dos últimas décadas parece haberse iniciado un descenso, que ha sido más evidente entre las mujeres que entre los varones.

En Suecia, Zain et al., (31) analizaron las tasas de incidencia de la fractura de cadera en las personas mayores de 55 años durante los años 1965,

## INTRODUCCIÓN

1970, 1975 y 1980 en el condado de Uppsala. En cada quinquenio, el número crudo de fracturas de cadera aumentó entre un 21% y un 25%. La proporción mujeres/varones pasó a ser de 3,8 en 1965 a 3,1 en 1980. La fractura trocantérica fue la más frecuente durante los últimos años del estudio, de manera que la proporción fracturas cervicales/trocantéricas pasó a ser de 1,8 en 1965 a 1,1 en 1980. La incidencia de la fractura de cadera en la población aumentó de 430 por 100.000 en 1965 a 650 por  $10^5$  en 1980, lo que se correspondía con un aumento estimado de un 2,2 % anual. La incidencia específica por edad aumentó, sobre todo en los individuos mayores de 85 años, en los que las fracturas cervicales fueron tres veces más frecuentes y las fracturas trocantéricas fueron cuatro veces más frecuentes en 1980 que en 1965 respectivamente. Un estudio posterior realizado por Sernbo et al.(90) en Malmö mostró igualmente un aumento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1950 y 1985, tanto entre los varones como entre las mujeres. La incidencia anual ajustada por edad en los varones, pasó a ser de 150 por  $10^5$  en 1950 a 390 por  $10^5$  en 1985. La tasa de incidencia en las mujeres aumentó de 300 a 830 por  $10^5$  en el mismo período de tiempo. Se observó un aumento en la incidencia tanto de las fracturas cervicales como de las trocantéricas. Los autores atribuyen estos resultados al cambio demográfico sufrido por la ciudad de Malmö durante el período de 30 años analizado, tanto en lo referente a la estructura social, como al porcentaje de personas de mayor edad. La media de la edad de los varones y de las mujeres fracturados aumentó y se constató la generalización de un estilo de vida más sedentario. Un estudio realizado en la misma ciudad por Rogmark et al. (32), señaló una estabilización en la incidencia de la fractura de cadera entre los años 1992 y

## INTRODUCCIÓN

1995. En esta ocasión, la incidencia anual por cada  $10^5$  habitantes fue de 360 en los hombres y de 850 en las mujeres. En la población mayor de 80 años la incidencia fue de 170 casos en los hombres y de 297 en las mujeres. Estos resultados muestran que la incidencia de fractura de cadera no ha continuado aumentando. Entre las causas que podrían explicar la estabilización observada, se pueden señalar el efecto de las campañas de prevención de la osteoporosis, la presencia de una proporción cada vez mayor de inmigrantes no escandinavos con una carga genética más baja de riesgo de presentar fracturas osteoporóticas, o la existencia de una población anciana más sana.

Recientemente, Rosengren et al. (91) analizaron, utilizando datos nacionales, el número anual y la incidencia de fractura de cadera en los pacientes mayores de 50 años, entre 1987 y 2002, así como la posible existencia de un efecto de periodo-cohorte. Contabilizaron 253.950 fracturas de cadera, el 73% en mujeres. El número crudo anual aumentó en 73 fracturas en las mujeres y en 63 en los hombres. La tasa de incidencia ajustada por la edad se redujo en las mujeres, de 680 en 1987 a 590 por  $10^5$  personas-año en 2002, lo que suponía una reducción anual del 0,6%. Sin embargo, en los hombres las cifras se mantuvieron estables. El análisis de regresión identificó un cambio en la tendencia hacia 1996. Hasta entonces, la incidencia de fractura de cadera ajustada por la edad (0,1% por año) y el número anual de fracturas (2,1% por año) se mantuvieron estables. A partir de 1996 se redujeron un 2,2% y un 0,9% por año, respectivamente. Durante el periodo de estudio el número de mujeres mayores de 50 años aumentó de 1,5 millones en 1987 a 1,7 millones en 2002, y el número de varones pasó de 1,3 a 1,5

## INTRODUCCIÓN

millones. La expectativa de supervivencia a esta edad aumentó en las mujeres de los 32 a los 34 años y en los hombres de los 27 a los 30 años.

La existencia de un efecto de periodo y un efecto de cohorte fue más marcada entre las mujeres que entre los varones, observándose una reducción importante en la incidencia de fractura de cadera en las posteriores cohortes de nacimiento. Los autores apuntaban una posible influencia de otros factores, como el aumento de la edad fértil, el tiempo de exposición a los estrógenos, incluyendo los orales. Se señalaron también otras circunstancias tales como que Suecia viviera una transición demográfica a finales del siglo XIX que produjo un cambio de una sociedad agrícola a una industrializada, o el hecho de que no participara en las dos Guerras Mundiales y no sufriera los efectos del hambre durante la Gran Depresión o durante el último tercio del siglo XIX.

Los autores encontraban menos probable el efecto de los fármacos antirresortivos, como causa de esta disminución de la incidencia de fractura de cadera, dado que su uso no se generalizó en Suecia hasta finales de la década de los 90. Además, llamaban la atención sobre el posible papel que pudieran haber desempeñado otros fármacos que influyen en el riesgo de fractura como los diuréticos tiazídicos y los inhibidores de la bomba de protones.

Noruega tiene una de las tasas de fractura de cadera más altas del mundo. Omsland et al. (92), en el estudio NOREPOS describieron la incidencia anual de la fractura de cadera en Noruega e investigaron su tendencia secular entre los años 1999 y 2008. Para ello, analizaron todos los ingresos

## INTRODUCCIÓN

correspondientes a los individuos mayores de 50 años atendidos por fractura de cadera (CIE 9 y CIE-10) en los hospitales noruegos. Durante los 10 años de duración del estudio, se identificaron un total de 93.123 casos, de los cuales el 71% fueron mujeres. La tasa de fractura de cadera ajustada por 10<sup>5</sup> personas-año en las mujeres fue de 910 en 1999 y de 800 en el año 2008. En los varones, las tasas fueron 410 y 380, respectivamente. Estas cifras se correspondían con un descenso de la incidencia de la fractura de cadera ajustada por edad del 13,4% en las mujeres y del 4,8 en los varones. Entre las mujeres se observó una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos de edad a partir de los 70 años. En los grupos de varones de 75 a 79 años y de 80 a 84 años, también se produjo un descenso de la incidencia de fractura, mientras que en los demás grupos etarios las tasas de incidencia se mantuvieron estables. A pesar de esta disminución de la incidencia ajustada por la edad, el número absoluto de fracturas de cadera en las mujeres se mantuvo estable y aumentó en los varones en un promedio de 31 fracturas por año. La explicación más probable de este hecho fue que el número de mujeres y de varones mayores de 50 años aumentó un 11% y un 17%, respectivamente, durante el período de 10 años analizado. Por lo tanto, a pesar de la disminución de la incidencia, los costes sanitarios asociados a la fractura de cadera aumentaron como consecuencia del envejecimiento de la población noruega.

Los resultados obtenidos en el estudio NOREPOS son similares a los obtenidos en Finlandia, donde las tasas ajustadas por la edad de fractura de cadera en los sujetos mayores de 50 años se redujeron un 20% en las mujeres

## INTRODUCCIÓN

y un 6% en los varones entre los años 1997 y 2004 (37, 38). En un estudio nacional realizado en Dinamarca en los pacientes mayores de 60 años, la incidencia de fractura de cadera entre 1997 y 2006 se redujo un 20% en ambos sexos (35). Ambos trabajos encuentran un descenso sustancialmente mayor en los varones que el encontrado en el estudio NOREPOS. No se conocen las razones exactas de esta disminución en las tasas de fractura de cadera y por qué este descenso ha sido mayor entre las mujeres que entre los varones. Una posible explicación es que se alcancen edades avanzadas en una situación física cada vez más saludable, con una mejor capacidad funcional, una mayor fuerza y balance muscular lo que se traduce en menos caídas, tal vez como resultado de una mejor nutrición y mayor actividad física (63) . Otra posible explicación señalada podría ser el efecto beneficioso de los fármacos antiosteoporóticos, como los bisfosfonatos o la THS. Abrahamsen et al.,(35) han señalado que el uso de estos fármacos no podría explicar, por sí mismo, la importante disminución de las tasas de fractura de cadera en Dinamarca, ya que el descenso porcentual era demasiado grande para ser atribuido únicamente a este tratamiento. Una tercera explicación sería el descenso en el consumo de tabaco, como factor de riesgo de fracturas, que ha tenido lugar en los últimos años. De hecho, entre la población noruega, la proporción de varones fumadores disminuyó del 52% en 1973 al 21% en el año 2008. La proporción de mujeres fumadoras se mantuvo estable hasta el año 2000 y se redujo a un 21% en el año 2008.

### I.6.6.2 NORTE Y CENTRO DE EUROPA

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la fractura de cadera en Europa central incluyen estudios realizados en el Reino Unido, Holanda, Alemania, Suiza, Austria y Hungría.

#### I.6.6.2.1 REINO UNIDO

Desde la década de los años 50 del pasado siglo, son numerosos los estudios que comunican una tendencia al aumento de la incidencia de la fractura de cadera en el Reino Unido. Spector et al., (40) analizaron los datos de las altas hospitalarias por fractura de cadera en Inglaterra y Gales en el período 1968-1985. Observaron un aumento en las tasas ajustadas por la edad y por el sexo de forma constante durante los 10 primeros años de duración del estudio, seguido de una estabilización posterior, atribuyendo los autores este hecho a la disminución de la actividad física en la población anciana. Evans et al., (42) observaron un patrón similar tras analizar los datos de los ingresos hospitalarios por fractura de cadera entre 1979 y 1985, recogidos en el Oxford Record Linkage Study (ORLS) (base de datos que incluye registros de los nacimientos, los ingresos hospitalarios, los registros de cáncer y las muertes, de un área de población del sur de Inglaterra que contaba con 350.000 habitantes en 1963 y 2,5 millones en 1987). Encontraron también un claro efecto de cohorte de nacimiento, con diferencias en las tasas en los nacimientos ocurridos entre 1883 y 1917, de manera similar a los resultados de la cohorte de Framingham ya comentados.

## INTRODUCCIÓN

En un estudio reciente, Wu et al. (93), encuentran que las tasas de fractura de cadera no han disminuido en Inglaterra desde 1998. Utilizando bases de datos nacionales, identificaron un total de 574.482 ingresos con el diagnóstico de fractura de cadera (CIE 10) en Inglaterra entre 1998 y 2009. La tasa anual media fue de 50,5 y de 156,1 por  $10^5$  personas-año en los varones y en las mujeres, respectivamente. Tanto el número de fracturas de cadera como las tasas de fractura cruda aumentaron a lo largo de los 11 años de duración del estudio, pero apenas se produjeron cambios en las tasas ajustadas por la edad (102 en 1998 vs. 101,8 en 2009 por cada  $10^5$  personas-año).

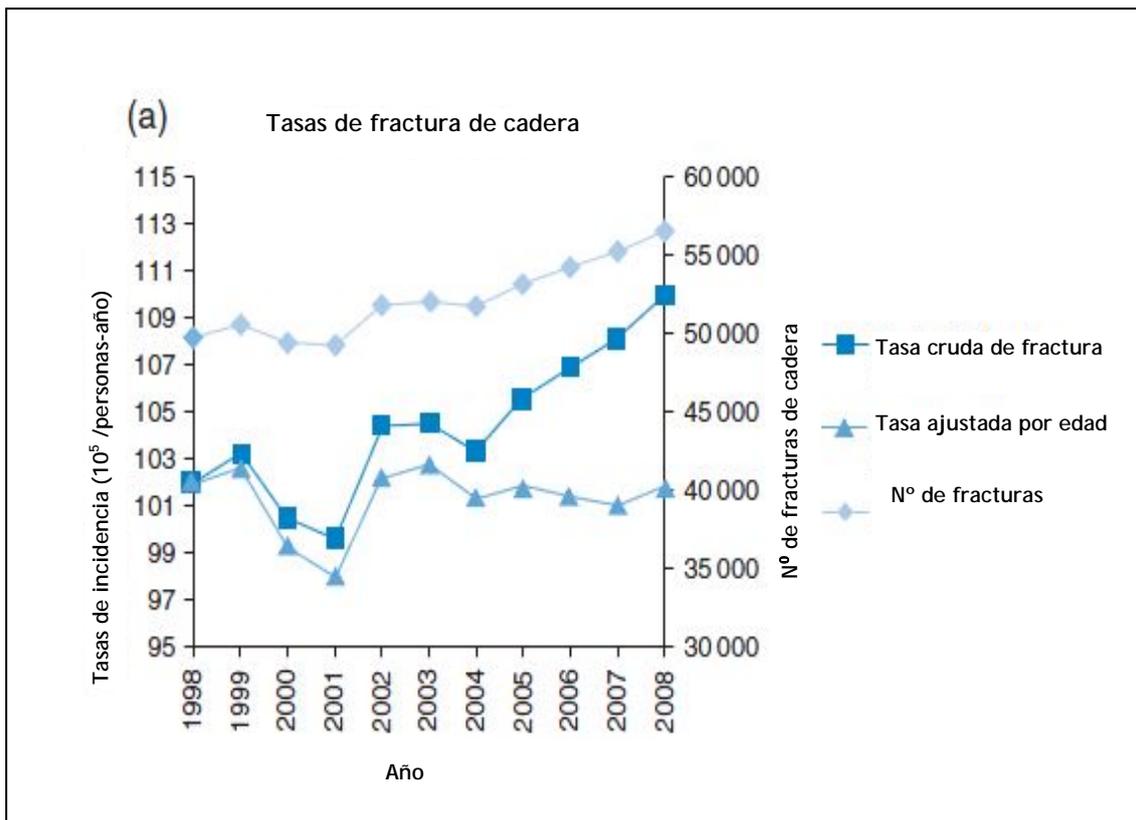


Figura 19. Cifras anuales y tasas de la fractura de cadera en Inglaterra. Adaptado de Wu et al. (93)

## INTRODUCCIÓN

En las mujeres, el mayor incremento porcentual en las tasas de fractura de cadera se observó en el grupo de entre 55 a 64 años (cambio relativo: 22%) y el mayor aumento en términos absolutos, en las mujeres mayores de 85 años (11,5 por 100.000 personas-año). En los varones, el mayor incremento porcentual se observó en el grupo de edad de 45 a 54 años (cambio relativo: 24,3%), mientras que el mayor incremento absoluto tuvo lugar en los varones mayores de 85 años (129,1 por 10<sup>5</sup> personas-año). Desde el año 1998 hasta el 2001, la incidencia de fractura de cadera descendió. Desde 2001 a 2003 las tasas aumentaron y a partir de entonces han permanecido estables (Figura 19).

### I.6.6.2.2 PAÍSES BAJOS, AUSTRIA, ALEMANIA Y HUNGRÍA

En los Países Bajos, la incidencia de la fractura de cadera ajustada por la edad aumentó de manera lineal entre los años 1972 y 1987 (43), pero un estudio posterior sugiere una estabilización entre el año 1993 y el final del siglo XX (44). También se observó esta tendencia a la estabilización en Ginebra, Suiza, en el período 1991-2000 (46), en el que las tasas de fractura ajustadas por la edad en las mujeres se redujeron un 1,4% anual. De forma similar se ha observado una estabilización de la incidencia de la fractura de cadera en Austria (47), Alemania (45), y Hungría (94) entre los años 1990 y 2000. En Austria y Alemania, además, se han registrado disminuciones significativas en las tasas de fractura ajustadas por la edad entre los años 2000 y 2005.

## INTRODUCCIÓN

Por tanto, si bien los primeros trabajos realizados en los países de Europa central registraban un aumento en la incidencia de la fractura de cadera ajustada por la edad en ambos sexos, los estudios más recientes informan sobre una estabilización y, más recientemente, señalan un descenso de la incidencia de esta fractura por fragilidad.

### I.6.6.3 EUROPA DEL SUR

El número de estudios disponibles sobre la tendencia secular de la fractura de cadera en el sur de Europa es escaso.

En 1986, el objetivo del estudio MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study), estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en Francia, Italia, Grecia, Turquía, Portugal y España, por Lyritis et al. en colaboración con la OMS y la IOF (95), fue determinar las tasas de incidencia y los factores de riesgo asociados a la fractura de cadera en los individuos mayores de 50 años. La duración del estudio fue de 12 meses (1988-1989). Se encontraron considerables diferencias en las tasas de incidencia de la fractura entre los países del sur de Europa, posiblemente relacionadas con el estilo de vida o con factores genéticos propios de cada región.

En la actualidad, la OMS y la IOF han elegido Italia y España para representar la tasa de incidencia de la fractura de cadera en esta zona de Europa.

### I.6.6.3.1 ITALIA

En Italia, Agnusdei et al. (96), estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en la provincia de Siena, entre los años 1980 y 1991, utilizando los registros de todos los casos de fractura de cadera de los departamentos de ortopedia de varios hospitales. Durante los 12 años de estudio, se identificaron un total de 1.825 fracturas de cadera, con una relación mujer/varón de 2,8:1. La tendencia secular aumentó linealmente en los varones, pasando de  $57,5/10^5$  personas-año en 1980 a  $108,9/10^5$  personas-año en 1991, lo que suponía un aumento anual de 3,62 casos por  $10^5$  personas-año. En las mujeres, no se observó ninguna tendencia significativa. La tasa de incidencia global durante este período fue de  $157/10^5$ , mucho más baja que en los países del norte o del centro de Europa.

Posteriormente, Rossini et al. (97), analizaron la incidencia de las fracturas de cadera en la población mayor de 45 años durante los años 1999 a 2002, utilizando los datos del Ministerio de Salud italiano, encontrando un aumento del 9 % en el año 2002 en comparación con los datos de 1999.

Piscitelli et al. (98,99), llevaron a cabo un estudio de extensión utilizando los datos referentes a las hospitalizaciones por fractura de cadera en los sujetos mayores de 65 años en todo el territorio nacional, durante los años 2003 y 2005. Registraron cerca de 90.000 casos, de los cuales, el 78% ocurrieron en las mujeres, de las cuales, el 84,3% tenían 75 o más años. La hospitalización por fractura de cadera en ambos sexos mostró una tendencia creciente en todo el período examinado. Los costes hospitalarios aumentaron

## INTRODUCCIÓN

hasta 467 millones de € en 2005, y los costes de rehabilitación aumentaron hasta 531 millones en el mismo año.

El trabajo más reciente publicado en Italia (100), analiza la epidemiología de la fractura de cadera a través de las hospitalizaciones registradas durante los años 2000-2009, estratificando las tasas de incidencia por sexo y edad en los pacientes  $\geq 65$  años. Este trabajo incluye un subanálisis durante el trienio 2007-2009 que analiza la incidencia de la fractura de cadera por quinquenios, en la población de más edad.

Durante los años 2000-2009, se contabilizaron un total de 839.008 hospitalizaciones por fracturas de cuello femoral, cifra que se correspondía con un aumento global de casi un 30 % en los diez años que abarca el período de estudio. La incidencia por cada 10.000 habitantes aumentó notablemente en las personas  $\geq 75$ , pasando de 158,5 a 166,8 (+ 5,2%) y 72,6 a 77,5 (+ 6,8%) en las mujeres y los varones, respectivamente. En el análisis por quinquenios realizado durante los últimos 3 años del estudio se objetivó, en los pacientes mayores de 84 años, un aumento progresivo de la incidencia de la fractura de cadera, pasando de 35.472 en 2007 a 37.899 en 2008 y 39.244 en 2009. La incidencia de la fracturas de cadera en las mujeres menores de 75 años de edad aumentó desde 2000 hasta 2004 un 5,9%, pero disminuyó posteriormente un 7,9% entre los años 2004 y 2009.

### I.6.3.1.2 ESPAÑA

En España, los estudios epidemiológicos que describen la incidencia de la fractura de cadera son numerosos. No obstante, en la mayoría de los casos, se trata de trabajos retrospectivos, de ámbito local o regional y durante períodos de tiempo muy recortados. Los resultados han sido variables entre las diferentes provincias estudiadas. La incidencia global de la fractura de cadera en España en los sujetos mayores de 65 años se ha situado entre 301 y 897/100.000 habitantes, valores por debajo de los de otros países de Europa o de los de los EE.UU. De forma similar a lo que sucede en otras localizaciones geográficas, en España también se ha constatado un gradiente norte-sur en las tasas de incidencia de la fractura de cadera registrándose las cifras más altas en las regiones del norte, como Barcelona y las menores en las regiones del sur, como las Islas Canarias.

Los estudios publicados a partir de la segunda mitad de los años 90, y sobre todo los realizados durante la primera década de este siglo, han intentado profundizar en el análisis de la incidencia de este tipo de fractura, llevando a cabo comparaciones entre las tasas encontradas en las diferentes áreas geográficas examinadas y considerando, de manera rigurosa y sistemática en la interpretación de los resultados obtenidos, la posible influencia de factores como la climatología, el hábitat y el efecto de las medidas higiénico-dietéticas y terapéuticas. A pesar de esto, el número de publicaciones que analizan la tendencia secular de la fractura de cadera en España es todavía escaso.

## INTRODUCCIÓN

Díez et al. (101) , estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en la ciudad de Barcelona en el año 1984, utilizando los registros de los pacientes mayores de 45 años ingresados en los hospitales de agudos. Obtuvieron un total de 1.163 pacientes de los cuales 863 fueron mujeres. La incidencia cruda de fractura de cadera en las mujeres fue de  $252,2/10^5$  habitantes y de 115,6 en los varones. El riesgo de fractura fue un 50% mayor en las mujeres en cualquier grupo de edad. En 1989, en la misma ciudad, Cucurull et al. (102), encontraron que la incidencia había aumentado de forma estadísticamente significativa en las mujeres, pero se había mantenido estable en los varones.

Altadill et al. (103), analizaron la epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. Revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 45 años ingresados durante el año 1992 que residían en dos áreas sanitarias de Asturias, una representativa de un hábitat rural y otra de un hábitat urbano, excluyendo las fracturas patológicas. Identificaron un total de 283 fracturas de cadera osteoporóticas, 225 de ellas en mujeres. La incidencia anual fue de  $219,6/100.000$  habitantes para los mayores de 50 años. La incidencia en las mujeres mayores de 45 años fue tres veces mayor a la de los varones de su misma edad ( $271$  frente a  $88/10^5$  en los varones). Observaron, además, un incremento exponencial de la incidencia con la edad, comprobando que se ésta se duplicaba en cada quinquenio a partir de los 75 años y en ambos sexos (figura 20).

La incidencia global de fracturas fue similar en ambas áreas sanitarias,  $76,5$  y  $83,5/100.000$  habitantes y año. La incidencia de fractura de cadera en el hábitat rural fue de  $167,4/10^5$  habitantes-año en mayores de 45 años y de

## INTRODUCCIÓN

218,9/100.000 y año en el hábitat urbano, para el mismo grupo de edad. La incidencia en individuos mayores de 50 años también fue superior en el hábitat urbano (266 casos por 100.000 habitantes y año) que en el rural (185,7/100.000 habitantes y año). No encontraron diferencias en la proporción de mujeres y varones fracturados procedentes de ambos hábitats.

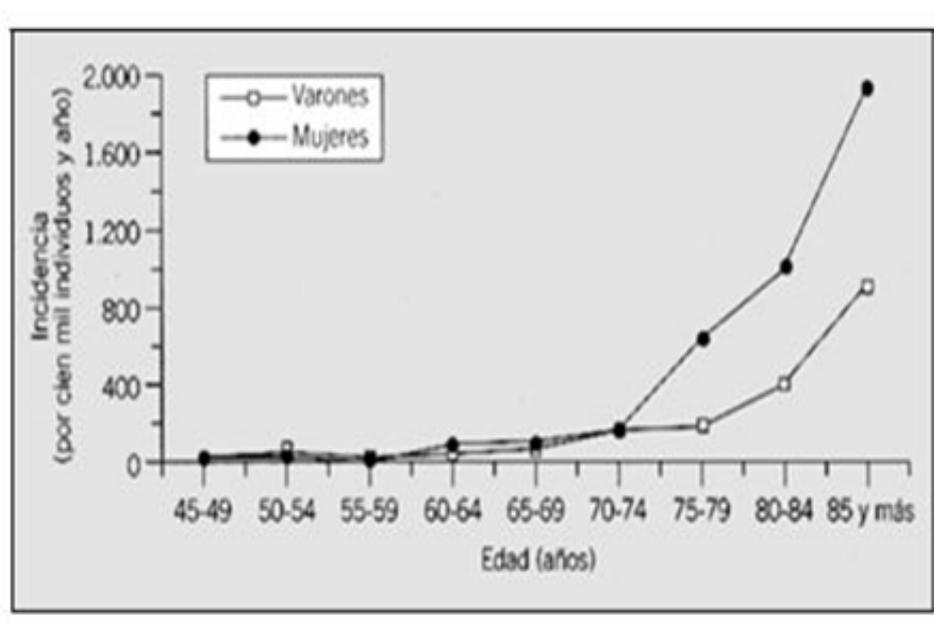


Figura 20. Incidencia de fractura de cadera osteoporótica en función de la edad y el sexo en Asturias (103).

Ferrández et al. (104) estudiaron la incidencia de fractura de cadera en Salamanca, en los sujetos mayores de 50 años, durante el período 1977-1988. Obtuvieron una incidencia anual de 195/100.0000 para las mujeres y de 73 para los varones. Durante los 12 años analizados se produjo un aumento en la incidencia cruda del 143,3%. Con posterioridad, Blanco et al (105) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de conocer la incidencia de la fractura de cadera en el período 1994-2002. Recogieron los datos referentes a las altas hospitalarias del Hospital Universitario de Salamanca de los pacientes

## INTRODUCCIÓN

mayores de 65 años diagnosticados de fractura de cadera (CIE-9, 820.X). Registraron un total de 2.726 casos. La relación mujer/varón se mantuvo constante durante el período estudiado (4/1). Se produjo un incremento relativo en la fractura de cadera del 81% para las mujeres y del 98% para los varones. La incidencia aumentó de 315 en 1994 a 496/10<sup>5</sup> habitantes en el año 2002 (Figura 21).

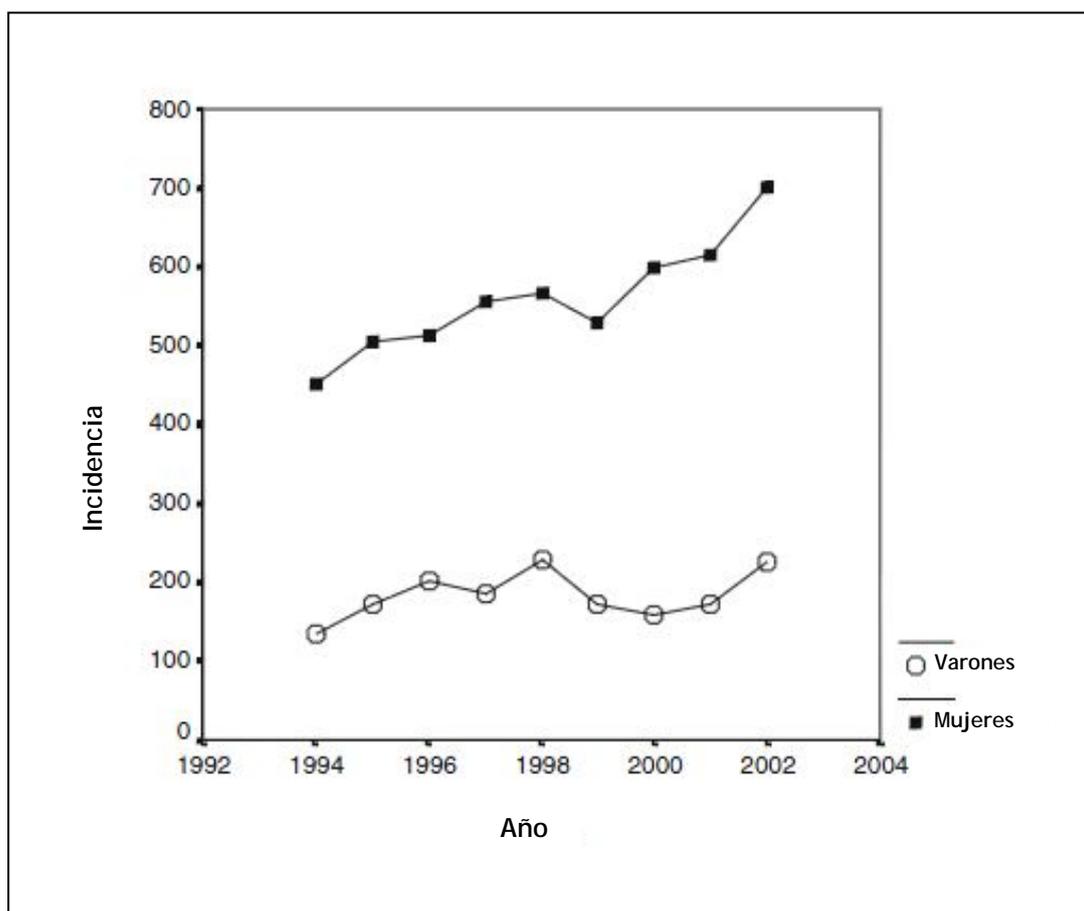


Figura 21. Incidencia de la fractura de cadera en Salamanca. Adaptado de Ferrández et al. (104)

Este incremento no fue explicado por el envejecimiento de la población ya que durante el período de estudio, la población mayor de 65 años aumentó

## INTRODUCCIÓN

un 17% mientras que el aumento relativo de la incidencia de fractura de cadera fue del 57%.

En el archipiélago canario, el grupo de Sosa ha analizado las características epidemiológicas y demográficas de la fractura de cadera a lo largo de dos períodos de tiempo (106).

En el primero, estudiaron la incidencia de las fracturas de cadera desde el 1 de Enero de 1989 al 31 de Diciembre de 1993, en las personas mayores de 49 años en Gran Canaria, utilizando los registros de los hospitales públicos y privados de la isla. El número total de fracturas fue de 1.175, de las cuales 848 ocurrieron en mujeres. La incidencia ajustada aumentó de 127,8 fracturas/ $10^5$  habitantes en 1989 a 170,1 en 1993, incremento que, si bien se observó en ambos sexos, fue algo más pronunciado en los varones. Se registró una mayor incidencia en las estaciones de otoño e invierno.

En el segundo trabajo, llevado a cabo durante los años 2007 y 2011 (107) se recogieron un total de 2.222 fracturas de cadera en los pacientes mayores de 50 años, de las cuales 1.593 (71,7%) se produjeron en mujeres. El número de fracturas aumentó con la edad hasta la década de los 90 años. La relación mujer/varón fue de 2,53. La incidencia anual global fue de 150 casos/ $10^5$  habitantes, siendo en las mujeres de 205,4 y en los varones de 89,1. Durante el período de estudio, la incidencia de la fractura de cadera en Gran Canaria se mantuvo prácticamente estable, registrándose la máxima incidencia global en el año 2010 y la mínima en el 2007, con una diferencia entre ambas de 34,1 casos/100.000 habitantes/año. El 29,7% del total de las fracturas se produjeron durante los meses de invierno (Figura 22).

## INTRODUCCIÓN

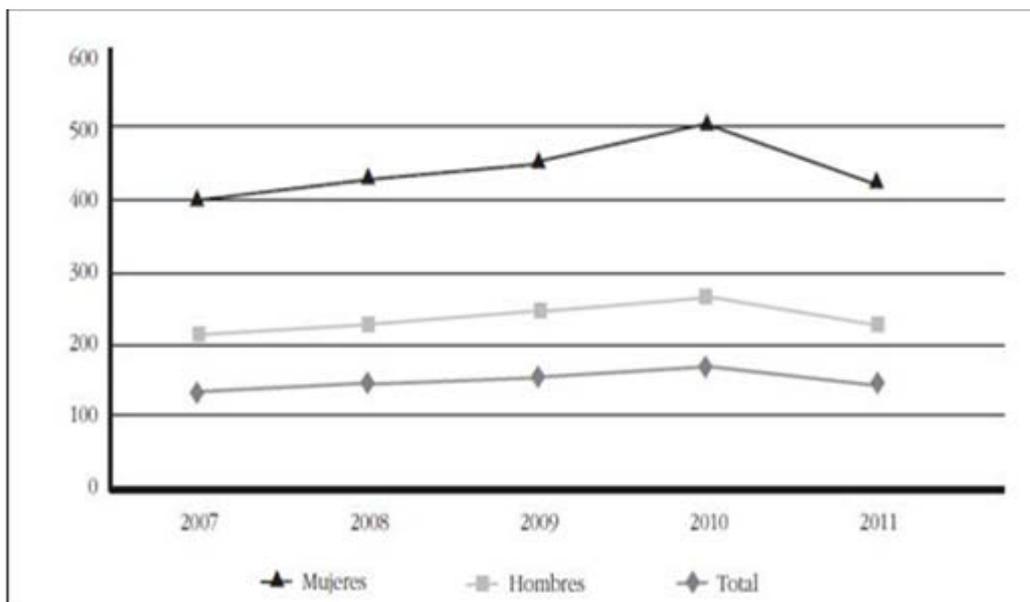


Figura 22. Incidencia anual de la fractura de cadera en Gran Canaria por edad y sexo durante el período 2007-2011. (107)

El trabajo más reciente de este grupo, publicado a principios de 2015, (108) ha tenido como objetivo comparar los cambios en la incidencia de fractura de cadera entre los dos períodos de tiempo mencionados. La incidencia ajustada por edad de la fractura de cadera aumentó un 7,3% anual entre 1989 y 1993. En los dos intervalos estudiados, la proporción de fracturas cervicales/trocantéricas encontrada fue 1/1. Se encontró una reducción en la estancia media hospitalaria de 4 días (11 días en 1989-1993 y 7 días en 2007-2011). Estos hallazgos sugieren una tendencia a la estabilización de la incidencia de la fractura de cadera en las Islas Canarias, fundamentalmente a expensas de los varones. En las mujeres, por el contrario, la incidencia ha seguido aumentando.

## INTRODUCCIÓN

Sólo cuatro grandes estudios publicados hasta la fecha han analizado la incidencia de la fractura de cadera a nivel nacional. En el primero de ellos Serra et al. (109) analizaron los datos del registro nacional del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad referentes a la fractura de cadera (identificada por los códigos 820.0 al 820.9 de la CIE-9) entre los años 1996 y 1999. En este período se registraron un total de 130.414 casos de fractura de cadera en España en pacientes mayores de 65 años. La incidencia global fue de 517 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año (270 casos en los varones y 695 en las mujeres). Los resultados entre Comunidades mostraron amplias diferencias en las tasas de incidencia siendo la más baja en Canarias y la más alta en Cataluña (221 y 658 fracturas de cadera por 10<sup>5</sup> habitantes/año, respectivamente). La incidencia por grupos de edad aumentó exponencialmente desde los 107 casos por 100.000 habitantes/año en el grupo de edad de 65-69 años hasta alcanzar los 3.992 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año en los mayores de 94 años. La incidencia en mujeres fue prácticamente el doble que en los varones en todos los grupos de edad hasta los 94 años.

En el segundo de estos trabajos, Herrera et al. (110) llevaron a cabo un estudio en 77 hospitales españoles, registrando las fracturas de cadera osteoporóticas en los pacientes mayores de 60 años. El estudio constaba de una fase retrospectiva, que evaluaba las fracturas producidas en el año 2002, y una fase prospectiva que evaluó las fracturas de cadera acontecidas en mayo de 2003. En la fase retrospectiva se registraron 13.195 fracturas de cadera, el 74% en mujeres. La incidencia media global fue de 6,94 por cada

## INTRODUCCIÓN

1.000 habitantes. La incidencia en los varones fue de 4,17 por 1.000 habitantes/año y de 9,13 por 1.000 habitante/año en las mujeres. La extrapolación de estos datos permitió a los autores calcular un total de  $61.173 \pm 3.878$  fracturas de cadera osteoporóticas en los pacientes mayores de 60 años en España en el año 2002. En la fase prospectiva se registraron 1.399 fracturas de cadera. La incidencia en los varones fue de 0,36 y de 0,80 en las mujeres por cada 1.000 habitantes/año. Con estos datos, los autores calcularon una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera osteoporóticas por cada 1.000 habitantes/año en 2003 en los pacientes mayores de 60 años en España.

En el tercer trabajo, Álvarez-Nebreda et al. (111) realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes mayores de 65 años atendidos por fractura de cadera en las 19 Comunidades Autónomas españolas durante los años 2000 a 2002, a partir de los datos del Registro Nacional del CMBD del Ministerio de Sanidad. Se registraron 107.718 casos de los cuales el 74 % eran mujeres. La incidencia anual ajustada de la fractura de cadera fue de 503 casos por cada 100.000 personas/año, 262 casos en los varones y 678 en las mujeres. Encontraron diferencias entre las diferentes comunidades respecto a la incidencia de fractura de cadera. Así, las Islas Canarias mostraron la menor incidencia y Melilla la más alta (312 y 679 por  $10^5$  respectivamente). Las tasas de incidencia anual aumentaron exponencialmente con la edad (97 casos por  $10^5$  habitantes/año entre los pacientes de 65 a 69 años y 1898 por  $10^5$  habitantes/año en los mayores de 85 años. La tasa de incidencia en las

## INTRODUCCIÓN

mujeres fue el doble que la de los varones, en todos los grupos de edad hasta los 85 años.

El cuarto gran trabajo de ámbito nacional, publicado también en Enero de 2015, ha sido realizado por Etxebarria-Foronda et al. (112). En él, a partir de los datos recogidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos, se ha analizado la tendencia de la incidencia de fractura de cadera, por grupos de edad, en la población femenina de las diferentes comunidades autónomas de España entre los años 2000 y 2012.

En este informe se objetiva un continuo aumento, en números absolutos, en la tasa de fractura de cadera pero, tras ajustar dichas tasas por la edad, se observa una tendencia a la baja en ciertos sectores de la población. Estos autores encuentran cambios estadísticamente significativos en la tendencia de las tasas de incidencia en todos los grupos de edad en las mujeres mayores de 65 años. En el grupo de mujeres entre 65 y 74 años de edad, la reducción anual fue del 2,2% y algo menor en el grupo entre 75 y 84 años. La tasa de incidencia en las mujeres mayores de 85 años aumentó un 0,58% de forma anual. Los autores postulan que, dada la ausencia de grandes cambios en la estructura de la población, los fármacos para la osteoporosis pueden ser el principal agente implicado en los cambios observados.

### I.6.3.1.2 .1 CANTABRIA

En Cantabria se han realizado hasta la fecha dos trabajos relativos a la epidemiología de la fractura de cadera.

El primero, realizado por Olmos et al. (113) analizaba la incidencia de la fractura de cadera en los varones y en las mujeres durante el año 1988, estratificando los datos en función del lugar de residencia (ámbito rural o urbano) y de la época del año en la que tenía lugar el evento.

Posteriormente, Hernández et al. (49) analizaron la incidencia de la fractura de cadera en ambos sexos durante el año 2002. Además del lugar de residencia y de la época del año, en esta ocasión se consideró el antecedente de institucionalización previo a la fractura, la realización de tratamiento antiosteoporótico previo y/o durante la consecución de la fractura y si el evento tenía lugar en el domicilio o en un espacio abierto. Los datos obtenidos fueron comparados con los del año 1988, estableciendo por primera vez la tendencia secular de la fractura de cadera en Cantabria.

La tabla 4 muestra un resumen de los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la fractura de cadera por edad por  $10^5$  personas/año en mujeres (M) y varones (V) en nuestro país.

## INTRODUCCIÓN

| Autor                                 | Período   | Localización   | Edad (años) | Incidencia (M/V) |
|---------------------------------------|-----------|----------------|-------------|------------------|
| Ferrández L et al. (1992) (104)       | 1977-1988 | Salamanca      | 50          | 195/73           |
| Díez A et al. (1989) (101)            | 1984      | Barcelona      | 45          | 252/115          |
| Olmos JM et al. (1992)(113)           | 1988      | Cantabria      | 49          | 277/100          |
| Sosa M et al. (1993)(106)             | 1989-1993 | Islas Canarias | 49          | 221/170          |
| Altadill A et al. (103) (1995)        | 1992      | Asturias       | 45          | 271/88           |
| Arboleya LR et al. (1997)             | 1994-1995 | Palencia       | 49          | 337/121          |
| Herrera A et al. (110) (2006)         | 2002      | España         | 60          | 913/417          |
| Blanco J et al. (2006) (105)          | 1994-2002 | Salamanca      | 65          | 699/225          |
| Hernández JL et al. (2006)(49)        | 1988-2002 | Cantabria      | 50          | 389/101          |
| Álvarez-Nebreda ML et al. (2007)(111) | 2000-2002 | España         | 65          | 678/262          |
| Sosa M et al. (2013) (107)            | 2007-2011 | Islas Canarias | 50          | 205/89           |
| Azagra R et al. (2014)(143)           | 1997-2010 | España         | 65          | 766/325          |
| Sosa M et al (108) (2015)             | 1989-2011 | Islas Canarias | 50          | ND               |
| Etxebarria-Foronda et al. (2015)(112) | 200-2012  | España         | 65          | ND               |

Tabla 4. ND: No disponible

### I.7 RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FRACTURA DE CADERA

La consecuencia inmediata de la fractura de cadera es la aparición de un dolor agudo y la pérdida de la funcionalidad de la extremidad afecta lo que, en prácticamente todos los casos, conduce a la hospitalización del paciente. En los ancianos, la fractura de cadera, es la causa más frecuente de ingreso en los servicios de Traumatología y Ortopedia. Este tipo de fractura es por si sola capaz de disminuir la esperanza de vida en casi dos años y de condenar a uno de cada cinco pacientes que la sufre a requerir asistencia socio-sanitaria el resto de su vida.

#### I.7.1 MORTALIDAD

De todas las fracturas osteoporóticas, la fractura de cadera constituye una de las principales causas de mortalidad en la población anciana, con cifras que oscilan entre el 2-8% durante el período de hospitalización, hasta el 15-30% en el primer año tras la fractura (114,115). Los avances quirúrgicos y anestésicos introducidos en su tratamiento no han evitado que las tasas de mortalidad hayan permanecido estables durante las últimas décadas (54,114). La mayoría de las muertes se producen en los primeros 3-6 meses después del evento (51,116-118). El exceso de mortalidad disminuye a partir de entonces, aunque las cifras nunca llegan a igualarse a las de la población general. Independientemente del tipo de fractura, la presencia de una DMO se asocia con un aumento de la mortalidad (119).

En 2010, en la UE, el número estimado de muertes relacionadas con las fracturas por fragilidad fue de 43.000. De éstas, aproximadamente, el 50% de

## INTRODUCCIÓN

las muertes relacionadas con las fracturas en las mujeres, y el 47 % en los varones, fueron consecuencia de una fractura de cadera (29).

En España, de los casi 40.000 pacientes que sufren anualmente una fractura de cadera fallecerán unos 10.000 durante los doce meses posteriores a la misma (111).

Las causas más frecuentes de muerte en los primeros 30 días tras la fractura están relacionadas con el agravamiento de las enfermedades preexistentes, más que con la aparición de complicaciones postoperatorias. Así, hasta tres cuartas partes de los pacientes presentan enfermedades crónicas en el momento del ingreso (HTA: 20-40 %; cardiopatía isquémica: 8-40 %; anemia: 25-35 %; demencia: 10-35 %; EPOC: 10-35%; fibrilación auricular: 9-20 %; diabetes mellitus: 7-20 %). Las principales causas de mortalidad son respiratorias (neumonía e insuficiencia respiratoria) y cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e ictus). Tras la generalización de la profilaxis antitrombótica, la tromboembolia pulmonar ha dejado de ser una de las principales causas de éxitus tras la fractura de cadera (120).

Las muertes que ocurren durante los meses y los años posteriores a la fractura son debidas principalmente a enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica e ictus), cáncer y enfermedades pulmonares (neumonías y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), de forma similar a lo que sucede en el resto de la población de la misma edad. Se estima que la propia fractura de cadera actúa como causa directa del 10-24% de todos los fallecimientos (119,121,122).

## INTRODUCCIÓN

En España, la mortalidad hospitalaria de los varones duplica a la de las mujeres (8,9 vs. 4,8%) (111). El informe elaborado en el año 2010 por el Instituto de Información Sanitaria, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Política social, relativo a la atención a la fractura de cadera en España, mostró que la tasa de mortalidad hospitalaria asociada a este tipo de fractura osciló entre el 4,71% en el año 1997 y el 5,5% en el año 2008. (Fig. 23). La mortalidad entre los varones fue durante todo el periodo superior a la de las mujeres, con un riesgo 1,7 veces mayor de fallecer a consecuencia de este tipo de fractura (Figura 23). Igualmente, la mortalidad al año de la fractura de cadera en los varones también duplica a la de las mujeres (32-62%, frente a 17-29%).

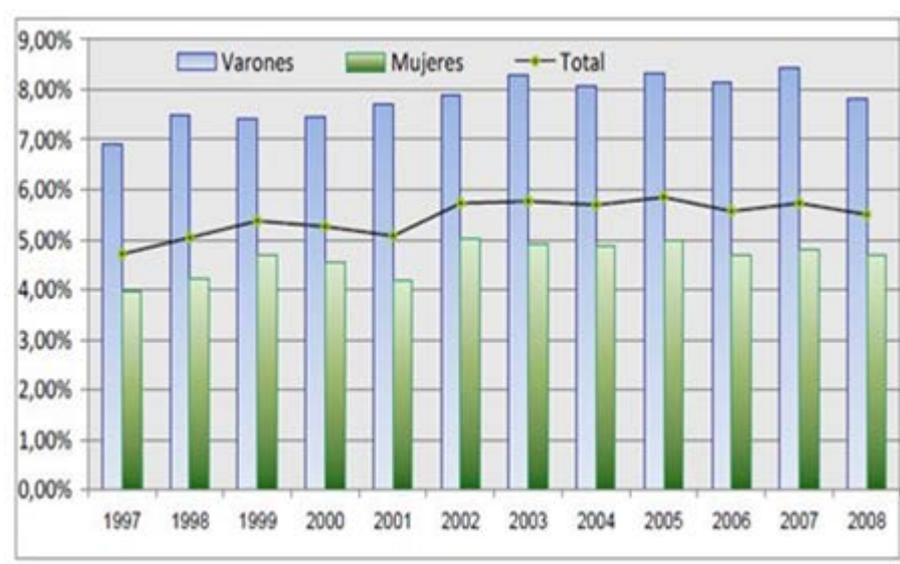


Figura 23. Tasa de mortalidad de pacientes hospitalizados por fractura de cadera. (1997-2008)

## INTRODUCCIÓN

Las personas mayores de 85 años tienen una tasa de mortalidad absoluta alta, especialmente durante los primeros seis meses tras la fractura (116, 123, 124). Por el contrario, el riesgo relativo de mortalidad es mayor en los sujetos más jóvenes. La razón de la diferencia en la mortalidad por edad no está clara, si bien podría estar en relación con una mayor comorbilidad entre los que tienen una fractura de cadera a una edad "temprana".

Finnes et al., (125), analizaron la tendencia secular del exceso de mortalidad en los pacientes mayores de 85 años en la ciudad de Oslo durante los años 1978-1979, 1981-1989 y 1996-1997, a partir de una muestra de 5.180 pacientes mayores de 50 años de edad con fractura de cadera. Los datos mostraron una reducción estadísticamente significativa de la tasa de mortalidad en los seis primeros meses (1978/79 a 1996/97) en los pacientes mayores de 85 años, hecho atribuido a una disminución de la mortalidad derivada de complicaciones como la neumonía y el infarto de miocardio (126-128). En ese período se observó una reducción más pronunciada en las mujeres que en los varones. Sin embargo, durante los meses 6 a 12 tras la fractura se observó una tendencia hacia una mayor tasa de mortalidad desde 1978/79 a 1988/89 y una reducción a partir de 1988/89 a 1996/97 en los varones, que no se encontró en las mujeres. Los autores no encuentran una clara explicación para este resultado, aunque lo relacionan con cambios en la incidencia y la supervivencia de las enfermedades más comunes entre los varones que entre las mujeres.

## INTRODUCCIÓN

Son numerosos los estudios que relacionan la cirugía precoz (dentro de las primeras 14 a 72 horas tras la fractura) con la disminución del riesgo de complicaciones postoperatorias, incluyendo la infección bacteriana grave, la enfermedad tromboembólica y la mortalidad por cualquier causa (111,126, 127). Durante los últimos 20 años, la asociación entre la demora quirúrgica y la mortalidad tras la fractura de cadera ha sido un tema controvertido. Muchos de los trabajos publicados relacionan la cirugía tardía con un peor pronóstico a corto plazo, pero sin embargo muchos otros no confirman esta asociación. En España, la mediana de tiempo entre el ingreso y la intervención quirúrgica oscila entre los 3 y los 6 días (hasta el 25% de los pacientes son intervenidos después del sexto día),(128) a pesar de que las principales guías clínicas españolas e internacionales recomiendan que la intervención no se posponga más allá de las primeras 24 o 48 horas tras la fractura. (129-132).

El exceso de mortalidad observado en el caso de las fracturas trocantéreas (133) se relaciona con el hecho de que el tipo de paciente que las padece suele ser más frágil, con un mayor grado de comorbilidad y por lo tanto, con un mayor riesgo de mortalidad que aquellos con fractura del cuello femoral, si bien hay publicaciones que no confirman tal incremento.

### I.7.2 MORBILIDAD

La morbilidad de la fractura de cadera se puede dividir en dos grandes grupos: la morbilidad aguda relacionada con las complicaciones que acontecen durante el ingreso hospitalario (Tabla 5) y aquellas que se manifiestan una vez que el paciente ha sido dado de alta.

Durante la fase aguda de la fractura de cadera, entre el 15 y el 30% de los pacientes hospitalizados presentan complicaciones graves. Son más frecuentes en los pacientes de mayor edad, en los varones, en aquellos que presentan una peor situación funcional previa o comorbilidades importantes (insuficiencia cardiaca, diabetes, EPOC, insuficiencia renal, neoplasias, malnutrición, demencia), así como en los casos en los que se demora la cirugía (126,134).

El síndrome confusional agudo, o delirium, es muy frecuente en los pacientes intervenidos de fractura de cadera, especialmente en los más ancianos, y se ha relacionado con una mayor morbimortalidad, asociación que persiste incluso a los 3-12 meses tras la fractura (135,136). Por ello, es especialmente importante conocer y prevenir sus factores predisponentes (alteraciones electrolíticas, anemia, mal control del dolor, toma de hipnóticos, sedantes u otros fármacos con acción anticolinérgica, entorno del paciente...) (135).

La recuperación funcional tras la fractura de cadera suele ser lenta y la rehabilitación es a menudo incompleta. Casi el 20% de los individuos que padecen una fractura de cadera nunca recuperará totalmente la calidad de

## INTRODUCCIÓN

vida previa. Sólo la mitad de los pacientes con fractura de cadera que sobreviven, volverá a caminar, pero a menudo no con el mismo grado de autonomía. De hecho, el estado de salud previo a la fractura es el mejor predictor de recuperación tras la fractura (137).

En un estudio prospectivo, Marottoli et al. (138) observaron que del 63 % de los pacientes que eran capaces de subir escaleras antes de la fractura de cadera, sólo el 8% lo fueron tras el evento y solamente el 6% podía caminar 800 metros tras la fractura de cadera, en comparación con el 41% que lo hacía antes de la misma.

**Tabla 5.** Porcentaje de las complicaciones intrahospitalarias más frecuentes tras la fractura de cadera (120)

| COMPLICACIONES                   | %     |
|----------------------------------|-------|
| <b>Neurológicas</b>              |       |
| Delirium                         | 9-30  |
| Ictus                            | 1-5   |
| <b>Cardiovasculares</b>          | 2-15  |
| Insuficiencia cardíaca           | 4-10  |
| Arritmias cardíacas              | 1-10  |
| Infarto agudo de miocardio       | 1-8   |
| Enfermedad tromboembólica venosa |       |
| <b>Respiratorias</b>             |       |
| Neumonía                         | 2-20  |
| <b>Nefro-urológicas</b>          |       |
| Infección urinaria               | 4-23  |
| Retención urinaria               | 0,5-3 |

## INTRODUCCIÓN

| COMPLICACIONES                   | %    |
|----------------------------------|------|
| <b>Digestivas</b>                |      |
| Úlcera de estrés                 | 4-7  |
| Hemorragia digestiva alta        | 1-2  |
| <b>Endocrino-metabólicas</b>     |      |
| Desnutrición                     | 30   |
| Alteraciones hidroelectrolíticas | 10   |
| Descompensación diabética        | 2-5  |
| <b>Otras</b>                     |      |
| Úlceras por presión              | 2-22 |
| Sepsis                           | 1-2  |

## **II. JUSTIFICACIÓN**

### II. JUSTIFICACIÓN

La fractura de cadera constituye la complicación más grave de la osteoporosis. Al ser ésta una enfermedad ligada al proceso de envejecimiento, debido al aumento de la esperanza de vida, las proyecciones a nivel internacional, estiman que cerca de 6,3 millones de individuos padecerán una fractura de cadera en el año 2050 (63).

A pesar de representar menos del 20% de todas las fracturas osteoporóticas, (139,140) es la fractura por fragilidad responsable de la mayor parte del gasto sanitario relacionado con la osteoporosis. Esto es debido a su elevada morbimortalidad, así como al importante coste social y sanitario que genera.

Los estudios realizados en distintos países han identificado grandes variaciones respecto a la incidencia de la fractura de cadera, incluso con diferencias superiores a diez veces. (141,142) Estas diferencias se han atribuido históricamente a diversos factores, como el desarrollo industrial, los hábitos y el estilo de vida, el tratamiento de la osteoporosis, etc.

España es uno de los países en el que existen pocos datos publicados acerca de la tendencia secular de la fractura de cadera (49). De hecho, el número de estudios sobre su incidencia es escaso (110,111) y en la mayoría de los casos se trata de estudios descriptivos realizados en muestras de población pequeñas y durante períodos de tiempo cortos (101, 106-108).

## JUSTIFICACIÓN

Cantabria es una comunidad de cerca de 600.000 habitantes, que funciona de manera autónoma e independiente en el campo de la atención sanitaria desde Diciembre de 2001, año en el que se completó el traspaso de las competencias, funciones sanitarias y capacidad de gestión, por parte del Sistema Nacional de Salud. La totalidad de los pacientes agudos es atendida en hospitales regionales, pertenecientes a la red pública.

Este hecho, junto a su situación geográfica y su clima, que la convierten en una de las regiones menos soleadas del país, la convierten en un lugar idóneo para la realización de un estudio epidemiológico sobre la incidencia de la fractura osteoporótica de cadera y su tendencia secular.

### **III. OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

### III.1 OBJETIVO PRINCIPAL

1. Analizar la tendencia secular de la fractura de cadera en Cantabria durante el período de tiempo comprendido entre 1988 y 2010.

### III.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar la incidencia de la fractura de cadera, de forma global y estratificada por la edad y el sexo.
2. Valorar las características clínicas de los pacientes con fractura de cadera, analizando el lado, el tipo de fractura, las complicaciones, el tratamiento, la duración de la estancia hospitalaria, y el destino al alta de los pacientes afectados.
3. Analizar la mortalidad de la fractura de cadera durante la fase de hospitalización, así como al mes, a los seis y a los doce meses en los pacientes de la cohorte de 2010.
4. Valorar el consumo de los diferentes fármacos antiosteoporóticos y determinar su posible influencia en la tendencia secular de este tipo de fractura.

## **IV. PACIENTES MATERIAL Y MÉTODOS**

#### IV.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, de todos los pacientes de 50 y más años que sufrieron una fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur en la Comunidad Autónoma de Cantabria en el período de tiempo comprendido entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 1988, el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2002 y el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2010.

#### IV.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS

La identificación de los casos se efectuó mediante una búsqueda sistematizada llevada a cabo a través de las bases de datos informatizadas de los servicios de Admisión y Documentación Clínica de los hospitales de agudos de la red pública de la Comunidad Autónoma de Cantabria (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital Comarcal Sierrallana y Hospital Comarcal de Laredo). Se seleccionaron todos los pacientes atendidos en las unidades de Urgencias, Traumatología y Cirugía Ortopédica de dichos centros con el diagnóstico al alta de fractura de cadera o fractura de fémur proximal.

Los códigos utilizados en la búsqueda fueron del 820,0 al 820,9 de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades, 9ª edición (CIE-9-MC). (ANEXO I)

### IV.3 OBTENCIÓN DE LOS DATOS

El diagnóstico de fractura de cadera se estableció a través de la evaluación y confirmación radiológica de la fractura de la extremidad proximal del fémur, tanto a nivel cervical como trocantéreo.

#### IV.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Una vez identificados los pacientes se recogió en cada uno de ellos, a través de la consulta de su historia clínica, los siguientes datos clínicos y epidemiológicos:

En la cohorte correspondiente a 1988 se recogieron los datos relativos a la edad, el sexo, el lugar de residencia (medio rural o urbano), el mes del año en el que sucedió la fractura, el tipo de traumatismo, el tipo de fractura, el lado de fractura, el antecedente de fractura de fémur proximal contralateral y la mortalidad perioperatoria (definida como la ocurrida durante el ingreso o durante el primer mes tras el alta hospitalaria).

En la cohorte correspondiente a 2002 se recogieron los datos relativos a la edad, el sexo, el lugar de residencia (medio rural o urbano), el mes del año en el que sucedió la fractura, el tipo de traumatismo, el lugar de la caída, el tipo de fractura, el lado de fractura, el antecedente de fractura de fémur proximal contralateral, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad perioperatoria (definida como la ocurrida durante el ingreso o durante el primer mes tras el alta hospitalaria).

En la cohorte correspondiente a 2010 se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, lugar de residencia (medio rural o urbano), mes del año en el que sucedió la fractura, tipo de traumatismo, lugar de la caída, tratamiento antiosteoporótico en el momento de la fractura (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, estroncio, calcitonina, teriparatide, PTH 1-84, SERMs, THS), suplementación con calcio y/o Vitamina D en el momento de la fractura, tipo de fractura, lado de fractura, antecedente de fractura de fémur proximal contralateral, duración de la estancia hospitalaria, mortalidad perioperatoria (definida como la ocurrida durante el ingreso o durante el primer mes tras el alta hospitalaria), y la mortalidad a los seis y a los doce meses tras la fractura de cadera.

La información sobre la composición de la población de Cantabria en los tres períodos de estudio se obtuvo a través del censo publicado por el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)).

Se consideró que los pacientes procedían de un medio urbano si vivían en núcleos de más de 50.000 habitantes y que procedían de un medio rural si residían de forma habitual en núcleos de población de menos de 20.000 habitantes. En Cantabria no existen poblaciones con un número de habitantes intermedio.

#### IV.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del presente estudio:

- Los pacientes menores de 50 años con el diagnóstico al alta de fractura de cadera.
- Los pacientes con fractura de cadera en los que existía un antecedente de traumatismo de alta energía (como un accidente de tráfico o una caída desde una altura mayor de los propios pies).
- Aquellos casos en los que la fractura de cadera fue secundaria a una enfermedad de base (enfermedad de Paget, quiste óseo, patología ósea tumoral primaria y metastásica).
- Pacientes que no eran residentes permanentes en la Comunidad Autónoma de Cantabria en el momento de presentación de la fractura de cadera.

#### IV.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables continuas se expresan como la media  $\pm$  desviación típica y se analizan mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney según corresponda. Las variables categóricas se expresan en porcentaje con sus intervalos de confianza al 95% y se analizan mediante la prueba Chi<sup>2</sup> o el test de Fisher. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Las curvas construidas con la tasa de incidencia de fractura y los grupos de edad se transforman de forma logarítmica ( $\ln(\text{incidencia}) = a \cdot \text{edad} + b$ ) a fin de comparar las pendientes-intersección de las curvas correspondientes a los años estudiados en esta Tesis. El análisis de los datos se ha realizado utilizando el programa SPSS (Chicago, IL). La tasa de la fractura de cadera (número de fracturas por cada 100.000 personas de la misma edad) se define por intervalos de 5 años para la población desde 50 años hasta los 84 años, considerando a los pacientes de 85 años y más como un único intervalo, y para cada sexo por separado.

### IV.5 CONSUMO DE MEDICAMENTOS CON EFECTO SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO EN CANTABRIA 2002-2011.

La información sobre el consumo de medicamentos se ha obtenido a través del Sistema de Información de la Facturación de Recetas de Cantabria (SIFARCAN), que recoge la medicación dispensada en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud. No incluye, por tanto, el consumo a cargo de mutuas (MUFACE, etc.), el consumo de recetas privadas ni el consumo hospitalario.

#### IV.5.1 ANTIOSTEOPORÓTICOS

Se han estudiado los principios activos incluidos en los siguientes subgrupos terapéuticos de la OMS:

- A12AA: Calcio
- A12AX: Calcio combinado con otros

- G03XC: Moduladores selectivos receptores estrógenos (SERM)
- H05AA: Hormonas paratiroideas y análogos
- H05BA: Preparados con calcitonina
- M05BA: Bisfosfonatos
- M05BB: Bisfosfonatos y calcio
- M05BX: Otros agentes

El consumo se expresa como dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). La ventaja de la DHD respecto a otras unidades de medida, como por ejemplo, el número de envases, es que permite realizar comparaciones en el tiempo y entre países, ya que no se ve influenciada por el número de formas farmacéuticas, por la concentración de principio activo por envase ni por la población. Una utilización de 20 DHD estaría indicando que en el año considerado, cada día, 20 de cada 1.000 habitantes recibieron una DDD del medicamento.

La DDD es una unidad técnica de medida cuyo valor corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Para aquellos principios activos cuya DDD no se encontró en los listados, ésta se aproximó utilizando la dosis recomendada en la bibliografía y en la correspondiente ficha técnica del medicamento.

Por último, se ha considerado adecuado modificar la DDD de la hormona paratiroidea (0,1 mg) a la dosis diaria de mantenimiento empleada en la práctica clínica.

Los datos de población corresponden a los datos de población de los contratos de gestión del Servicio Cántabro de Salud de cada año, obtenidos a partir de la base de datos poblacional de tarjeta sanitaria.

### **IV.5.2 OTROS**

#### **IV.5.2.1 INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA**

Al igual que en el caso de los fármacos antiosteoporóticos la información sobre el consumo de estos medicamentos se ha obtenido a través del SIFARCAN. El consumo se expresa como dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD).

#### **IV.5.2.2 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**

Al igual que en los casos anteriores, la información sobre el consumo de estos medicamentos se ha obtenido a través del SIFARCAN. El consumo se expresa como dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD)



## **V. RESULTADOS**

## V.1 DATOS CENSALES

Los datos relativos a la población de Cantabria durante los tres períodos de tiempo analizados en esta Tesis, se han obtenido a partir de la información del censo proporcionada por el INE ([www.ine.es](http://www.ine.es)). La tabla 6 recoge las cifras de la población total y de la población objeto del estudio, estratificada por sexo.

| Año  | Total   | ≥ 50 años | Varones | Mujeres |
|------|---------|-----------|---------|---------|
| 1988 | 524,670 | 161,000   | 72,207  | 88,793  |
| 2002 | 535,131 | 189,158   | 85,452  | 103,706 |
| 2010 | 592,250 | 225,221   | 102,665 | 122,556 |

Tabla 6.

En cuanto a la población total, entre los años 1988 y 2002 se produjo un aumento del 2% y con respecto al período 1988-2010 el aumento fue del 13%. Considerando a la población mayor de 50 años de forma global, durante los primeros 14 años del estudio se registró un incremento del 17% y entre 1988 y 2010 el aumento fue del 40%. Por sexos, entre 1988 y 2002 se produjo un incremento del 17,5% tanto en los varones como en las mujeres mayores de 50 años. Entre 1988 y 2010 el número de varones mayores de 50 años o más aumentó en un 42 % y el de mujeres lo hizo en un 38 %.

La tabla 7 muestra los datos relativos a la población de 50 años o más en Cantabria en el año 1988, por sexo y por tipo de hábitat (urbano, rural).

## RESULTADOS

| Área         | Varones       | Mujeres       | Total          |
|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Urbana       | 30,460        | 40,581        | <b>71,041</b>  |
| Rural        | 41,747        | 48,212        | <b>89,959</b>  |
| <b>Total</b> | <b>72,207</b> | <b>88,793</b> | <b>161,000</b> |

**Tabla 7.** Población de 50 años o más en área urbana (> 50,000 habitantes) y rural (< 20.000) por sexos, en Cantabria (1988).

Las tablas 8 y 9 muestran los datos relativos a la población de 50 años o más en Cantabria en el año 2002, estratificada por sexo, por grupo de edad y por tipo de hábitat (urbano o rural).

|              | 50-54         | 55-59         | 60-64         | 65-69         | 70-74         | 75-79         | 80-84         | ≥85           | Total          |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Varones      | 17,566        | 14,094        | 11,134        | 13,513        | 12,046        | 9,041         | 4,822         | 3,236         | <b>85,425</b>  |
| Mujeres      | 17,543        | 14,552        | 12,093        | 15,302        | 14,895        | 12,629        | 8,595         | 8,367         | <b>103,976</b> |
| <b>Total</b> | <b>35,109</b> | <b>28,646</b> | <b>23,227</b> | <b>28,815</b> | <b>26,941</b> | <b>21,670</b> | <b>13,417</b> | <b>11,512</b> | <b>189,428</b> |

**Tabla 8.** Población de Cantabria en el año 2002, total y por sexo.

| Área         | Varones       | Mujeres        | Total          |
|--------------|---------------|----------------|----------------|
| Urbana       | 36,645        | 48,956         | <b>85,601</b>  |
| Rural        | 48,807        | 55,020         | <b>103,827</b> |
| <b>Total</b> | <b>85,425</b> | <b>103,976</b> | <b>189,428</b> |

**Tabla 9.** Población en área urbana (> 50,000 habitantes) y rural (< 20.000) en pacientes de 50 o más años por sexos en Cantabria (2002).

## RESULTADOS

Las tablas 10, 11 y 12 muestran los datos relativos a la población de 50 años o más en Cantabria en el año 2010 estratificada por sexo, por grupo de edad y por tipo de hábitat (urbano, rural).

|         | 50-54  | 55-59  | 60-64  | 65-69  | 70-74  | 75-79  | 80-84  | ≥85    | Total   |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Varones | 22,117 | 18,581 | 16,446 | 12,359 | 10,410 | 10,620 | 7,303  | 4,829  | 102,665 |
| Mujeres | 22,008 | 19,106 | 17,398 | 13,623 | 12,540 | 14,419 | 11,765 | 11,697 | 122,556 |
| Total   | 44,125 | 37,687 | 33,844 | 25,982 | 22,950 | 25,039 | 19,068 | 16,526 | 225,221 |

Tabla 10. Población de Cantabria en el año 2010, total y por sexo.

|         | 50-54  | 55-59  | 60-64  | 65-69  | 70-74 | 75-79  | 80-84 | ≥85   | Total  |
|---------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|
| Varones | 8,639  | 7,457  | 6,918  | 4,999  | 4,195 | 4,249  | 3,042 | 2,033 | 41,532 |
| Mujeres | 9,833  | 8,936  | 8,042  | 6,222  | 5,671 | 6,601  | 5,568 | 5,468 | 56,309 |
| Total   | 18,472 | 16,393 | 14,960 | 11,221 | 9,866 | 10,850 | 8,578 | 7,501 | 97,841 |

Tabla 11. Población urbana (≥50,000 habitantes) en Cantabria (2010).

|         | 50-54  | 55-59  | 60-64  | 65-69  | 70-74  | 75-79  | 80-84  | ≥85   | Total   |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|
| Varones | 13,478 | 11,124 | 9,528  | 7,360  | 6,215  | 6,371  | 4,261  | 2,796 | 61,133  |
| Mujeres | 12,175 | 10,170 | 9,356  | 7,401  | 6,869  | 7,818  | 6,229  | 6,229 | 66,247  |
| Total   | 25,653 | 21,294 | 18,884 | 14,761 | 13,084 | 14,189 | 10,490 | 9,025 | 127,380 |

Tabla 12. Población rural (<50,000 habitantes) en Cantabria (2010).

## RESULTADOS

### V.2 RESULTADOS GLOBALES

Durante el período 1988-2002, en la población de 50 años o más se registró un aumento del 54% en el número absoluto de fracturas de cadera ( $p < 0,001$ ), lo que supuso un incremento de un 3,9% anual. Entre los años 2002 y 2010 el aumento fue del 14 % (el 1,8% anual). Entre 1988 y 2010 el aumento en el número crudo de fracturas de cadera ascendió a un 77%, cifra que se corresponde con un 3,5% anual ( $p < 0,0001$ ).

Respecto a la relación entre el sexo y el número de fracturas de cadera registradas, en los varones, entre 1988 y 2002 se produjo un incremento del 19%, el 1,3% anual, ( $p = 0,98$ ). En el período 2002-2010 el incremento fue de 60 % (7,5 % anual;  $p = 0,04$ ) y entre los años 1988 y 2010 el aumento registrado fue del 92% (4,2% anual;  $p = 0,04$ ). En el caso de las mujeres, entre los años 1988 y 2002 el aumento fue del 64% (4,6% anual;  $p < 0,005$ ), en el período 2002-2010 aumentó un 5% (0,6% anual;  $p = 0,1$ ) y entre los años 1988 y 2010 el incremento fue del 73% (3,3% anual;  $p < 0,0001$ ). Las tablas 13 y 14 muestran el número crudo de fracturas de cadera y el porcentaje (global y por sexo) y sus intervalos de confianza, a lo largo de los tres períodos de tiempo analizados.

| Año  | Total | %    | IC 95%    |
|------|-------|------|-----------|
| 1988 | 318   | 0,06 | 0,05-0,07 |
| 2002 | 490   | 0,09 | 0,08-0,1  |
| 2010 | 563   | 0,09 | 0,08-0,1  |

Tabla 13. Número total de fracturas de cadera (y porcentaje), en los tres períodos analizados

## RESULTADOS

| Año  | Mujeres | %    | IC 95%  | Varones | %   | IC 95%   |
|------|---------|------|---------|---------|-----|----------|
| 1988 | 246     | 0,28 | 0,2-0,3 | 72      | 0,1 | 0,08-0,1 |
| 2002 | 404     | 0,39 | 0,3-0,4 | 86      | 0,1 | 0,08-0,1 |
| 2010 | 425     | 0,35 | 0,3-0,4 | 138     | 0,1 | 0,1-0,2  |

Tabla 14. Número de fracturas de cadera en los tres períodos por sexo.

## V.3 EDAD

Durante los años que abarca nuestro estudio se aprecia una tendencia ascendente en la edad en la que, tanto los varones como las mujeres, se fracturan la cadera. La figura 24 muestra de forma gráfica la evolución de la media de la edad en ambos sexos entre 1988 y 2010

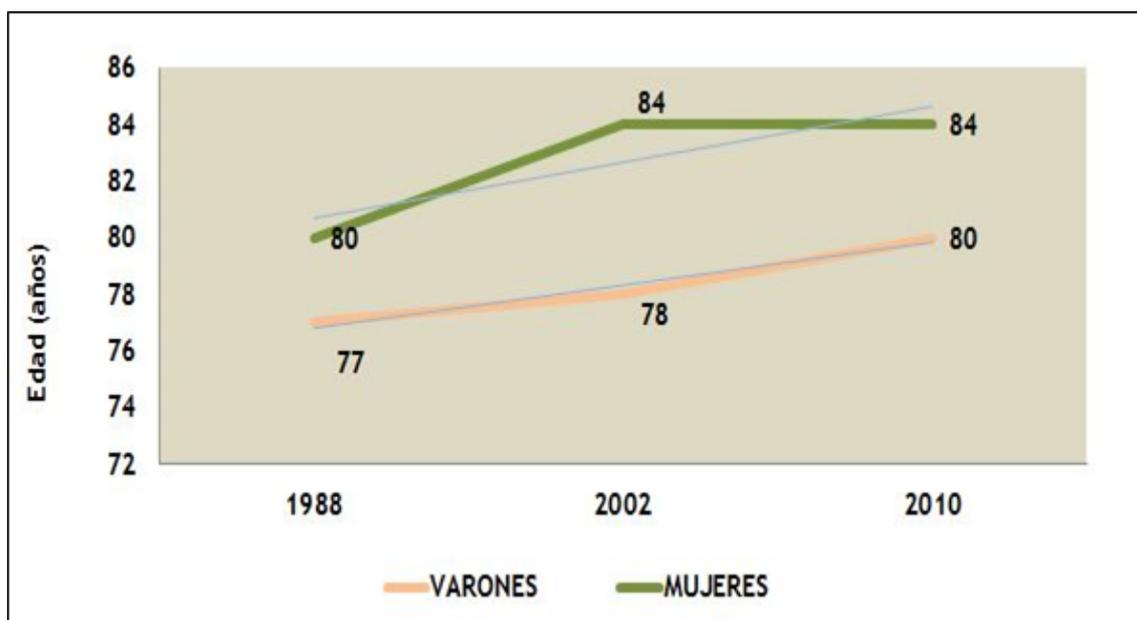


Figura 24.

La media de la edad de las mujeres que se fracturaron la cadera en 1988 fue de  $80 \pm 9$  años; en 2002 fue de  $84 \pm 8$  años ( $p < 0,0001$ ) y en 2010  $84 \pm 9$  años ( $p < 0,0001$ ). En los varones, la diferencia cruda fue menor pero también significativa;  $77 \pm 11$  años en 1988,  $78 \pm 12$  años en 2002 ( $p < 0,0001$ ) y  $80 \pm 10$  en 2010 ( $p < 0,0001$ ). La relación mujer/varón fue de 3,4 en 1988, 4,7 en 2002 y 3,1 en 2010.

V.4 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA.

La figura 25 ilustra la tasa de incidencia de la fractura de cadera por  $10^5$  habitantes, global y por sexo, en los tres períodos de tiempo analizados.

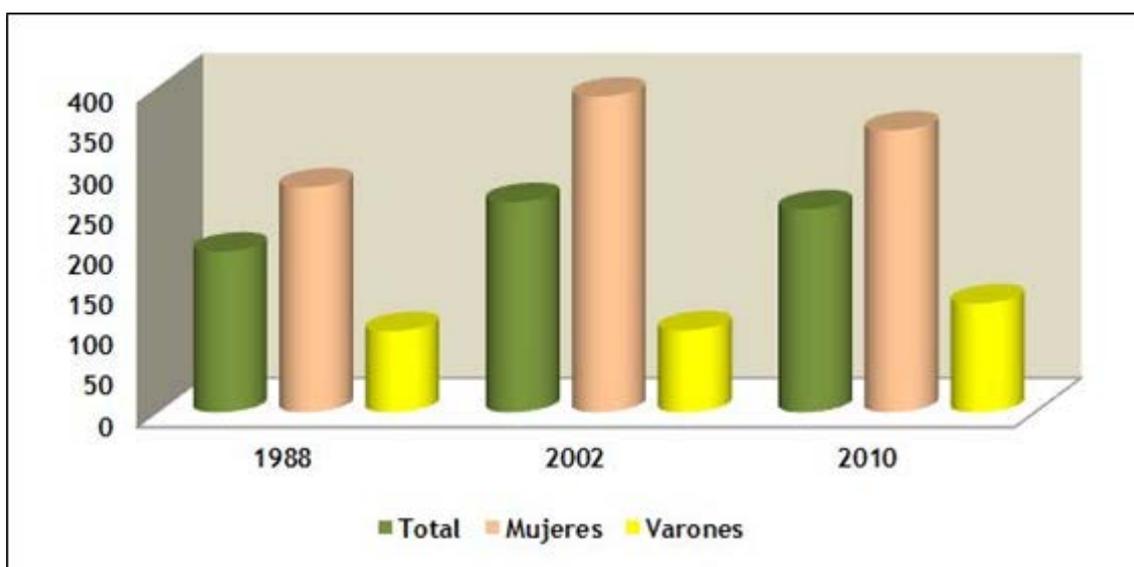


Figura 25.

En 1988, la tasa de incidencia global en personas de 50 o más años fue de 198 casos/ $10^5$  habitantes. En 2002, la cifra ascendió a 259 casos y en 2010 se situó en 250 casos. Por sexo, durante los tres períodos analizados, las tasas de incidencia en las mujeres fueron 277, 389 y 347 casos/ $10^5$  habitantes. En los varones los valores fueron 100, 134 y 101 casos/ $10^5$  habitantes, respectivamente.

En la tabla 15 se muestra la incidencia de fractura de cadera en ambos sexos en los tres periodos de tiempo analizados, estratificados por grupos de edad. Durante los primeros 14 años de estudio, la tasa de fractura de cadera

## RESULTADOS

aumentó en todos los grupos de edad, excepto en las personas de 70 a 74 años, en el que se observó un ligero descenso.

| Edad<br>(años) | Tasa de fractura/10 <sup>5</sup> hab. |         |         | Población |        |        |
|----------------|---------------------------------------|---------|---------|-----------|--------|--------|
|                | 1988                                  | 2002    | 2010    | 1988      | 2002   | 2010   |
| 50-54          | 8.1                                   | 11.4    | 24.9    | 24,665    | 35,109 | 44,125 |
| 55-59          | 19.5                                  | 31.4    | 29.2    | 30,697    | 28,646 | 37,687 |
| 60-64          | 16.4                                  | 43.1    | 29.5    | 30,486    | 23,227 | 33,844 |
| 65-69          | 29.7                                  | 31.2    | 69.3    | 26,959    | 28,815 | 25,982 |
| 70-74          | 144.1                                 | 126.2   | 130.7   | 20,125    | 26,941 | 22,950 |
| 75-79          | 313.2                                 | 327.6   | 259.6   | 16,283    | 21,670 | 25,039 |
| 80-84          | 795.0                                 | 886.9   | 687.0   | 10,566    | 13,417 | 19,068 |
| ≥ 85           | 1,839.0                               | 2,016.7 | 1,736.7 | 7,232     | 11,512 | 16,526 |

Tabla 15. Incidencia global de fractura de cadera por grupos de edad en los tres períodos analizados.

Entre 1988 y 2010 aumentó la población de 50 o más años, tanto los menores de 70 años como los mayores de esta edad. Sin embargo, al analizar las tasas de incidencia de fractura de cadera ajustada por la edad, se observa que en los menores de 70 años se produjo un aumento de la incidencia de fractura mientras que en los mayores de 70 años se observó el fenómeno contrario (reducción de la incidencia).

La Tabla 16 recoge la tasa de Incidencia de fractura de cadera en los varones, agrupada en quinquenios. Durante los primeros 14 años del estudio, se observa un aumento de la tasa de incidencia entre los 50 y los 69 años, acompañado de un aumento de la población en dichos grupos de edad. A partir de los 70 años, se observa, por el contrario, un descenso en la tasa de fractura de cadera, excepto en el grupo de edad 80-84 años en el que se

## RESULTADOS

objetiva un incremento del 84 %, lo que equivale a un incremento del 6% anual. En dicho quinquenio, el incremento de la población fue del 29 % por lo que, a priori, el marcado incremento de la tasa de incidencia observado no puede ser explicado, al menos en su totalidad, por el envejecimiento poblacional.

| Edad (años) | Varones                               |       |         |           |        |        |
|-------------|---------------------------------------|-------|---------|-----------|--------|--------|
|             | Tasa de fractura/10 <sup>5</sup> hab. |       |         | Población |        |        |
|             | 1988                                  | 2002  | 2010    | 1988      | 2002   | 2010   |
| 50-54       | 8.2                                   | 11.4  | 22.6    | 12,220    | 17,566 | 22,117 |
| 55-59       | 20.0                                  | 42.6  | 16.1    | 14,966    | 14,094 | 18,581 |
| 60-64       | 20.7                                  | 71.9  | 24.3    | 14,482    | 11,134 | 16,446 |
| 65-69       | 24.1                                  | 14.8  | 56.6    | 12,469    | 13,513 | 12,359 |
| 70-74       | 129.9                                 | 83.0  | 153.7   | 8,467     | 12,046 | 10,410 |
| 75-79       | 174.8                                 | 154.9 | 216.6   | 6,294     | 9,041  | 10,620 |
| 80-84       | 214.5                                 | 394.0 | 383.4   | 3,729     | 4,822  | 7,303  |
| ≥ 85        | 1,564.0                               | 766.2 | 1,076.8 | 2,046     | 3,236  | 4,829  |

Tabla 16. Incidencia de fractura de cadera en los varones por grupos de edad.

Entre 1988 y 2010 se observa de forma global un incremento en las tasas, excepto entre los 55 y 59 años, en la que se objetiva un descenso del 20%, a pesar de que la población de esta edad aumentó un 24%. La población mayor de 85 años también aumentó de forma significativa, concretamente un 136%, mientras que la tasa de incidencia descendió en un 31%.

La Tabla 17 recoge la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres estratificada por quinquenios. Durante los primeros 14 años del estudio, se observa un incremento en las tasas de incidencia de la fractura de cadera en todos los grupos de edad entre los 50 y 69 años, sin acompañarse de

## RESULTADOS

cambios relevantes en la población perteneciente a estos grupos de edad. A partir de los 70 años también aumenta la tasa de fractura, especialmente en las mujeres mayores de 85 años (24%), aunque en este caso aumentó en un 61% el número de habitantes pertenecientes a este grupo de edad.

| Edad (años) | Mujeres                               |         |         |           |        |        |
|-------------|---------------------------------------|---------|---------|-----------|--------|--------|
|             | Tasa de fractura/10 <sup>5</sup> hab. |         |         | Población |        |        |
|             | 1988                                  | 2002    | 2010    | 1988      | 2002   | 2010   |
| 50-54       | 8.0                                   | 11.4    | 27.3    | 12,445    | 17,543 | 22,008 |
| 55-59       | 19.1                                  | 20.6    | 41.9    | 15,731    | 14,552 | 19,106 |
| 60-64       | 12.5                                  | 16.5    | 34.5    | 16,004    | 12,093 | 17,398 |
| 65-69       | 34.5                                  | 45.7    | 80.7    | 14,490    | 15,302 | 13,623 |
| 70-74       | 154.4                                 | 161.1   | 111.6   | 11,658    | 14,895 | 12,540 |
| 75-79       | 400.4                                 | 451.3   | 291.3   | 9,989     | 12,629 | 14,419 |
| 80-84       | 1,111.6                               | 1163.5  | 875.5   | 6,837     | 8,595  | 11,765 |
| ≥ 85        | 1,947.6                               | 2,497.9 | 2,009.1 | 5,186     | 8,367  | 11,697 |

Tabla 17. Incidencia de fractura de cadera en las mujeres por grupos de edad

Entre 1988 y 2010 se observa un aumento en las tasas de incidencia de la fractura de cadera en la población femenina comprendida entre los 50 y los 69 años, edad a partir de la cual se registra un descenso de las mismas. De hecho en las mujeres de menos de 70 años el RR, comparando el año 2010 con el 2002, es de 1.83 (0.97-3.43);  $p=0,06$ , mientras que en las de 70 o más años el RR es de 0.89 (0.78-1.03);  $p=0,11$ .

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las tasas de incidencia de fractura de cadera al estratificar a la población por quinquenios, tanto cuando se analizaron conjuntamente o separados por sexos.

## RESULTADOS

| Edad  | Total<br>2002 vs.<br>1988 | Total<br>2010 vs.<br>2002 | Varones<br>2002 vs.<br>1988 | Varones<br>2010 vs.<br>2002 | Mujeres<br>2002 vs.<br>1988 | Mujeres<br>2010 vs.<br>2002 |
|-------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 50-54 | 0.71                      | 0.41                      | 0.92                        | 0.55                        | 0.90                        | 0.48                        |
| 55-59 | 0.46                      | 0.60                      | 0.47                        | 0.64                        | 0.83                        | 0.47                        |
| 60-64 | 0.36                      | 0.74                      | 0.35                        | 0.66                        | 0.83                        | 0.52                        |
| 65-69 | 0.58                      | 0.34                      | 0.76                        | 0.36                        | 0.56                        | 0.42                        |
| 70-74 | 0.43                      | 0.39                      | 0.77                        | 0.37                        | 0.44                        | 0.60                        |
| 75-79 | 0.33                      | 0.37                      | 0.57                        | 0.39                        | 0.34                        | 0.45                        |
| 80-84 | 0.29                      | 0.32                      | 0.37                        | 0.45                        | 0.30                        | 0.34                        |
| ≥85   | 0.26                      | 0.26                      | 0.65                        | 0.33                        | 0.25                        | 0.28                        |

Tabla 18. Valores de p comparando las tasas en cada grupo de edad

La figura 26 muestra la incidencia de la fractura de cadera en Cantabria por grupos de edad, en los tres períodos de estudio.

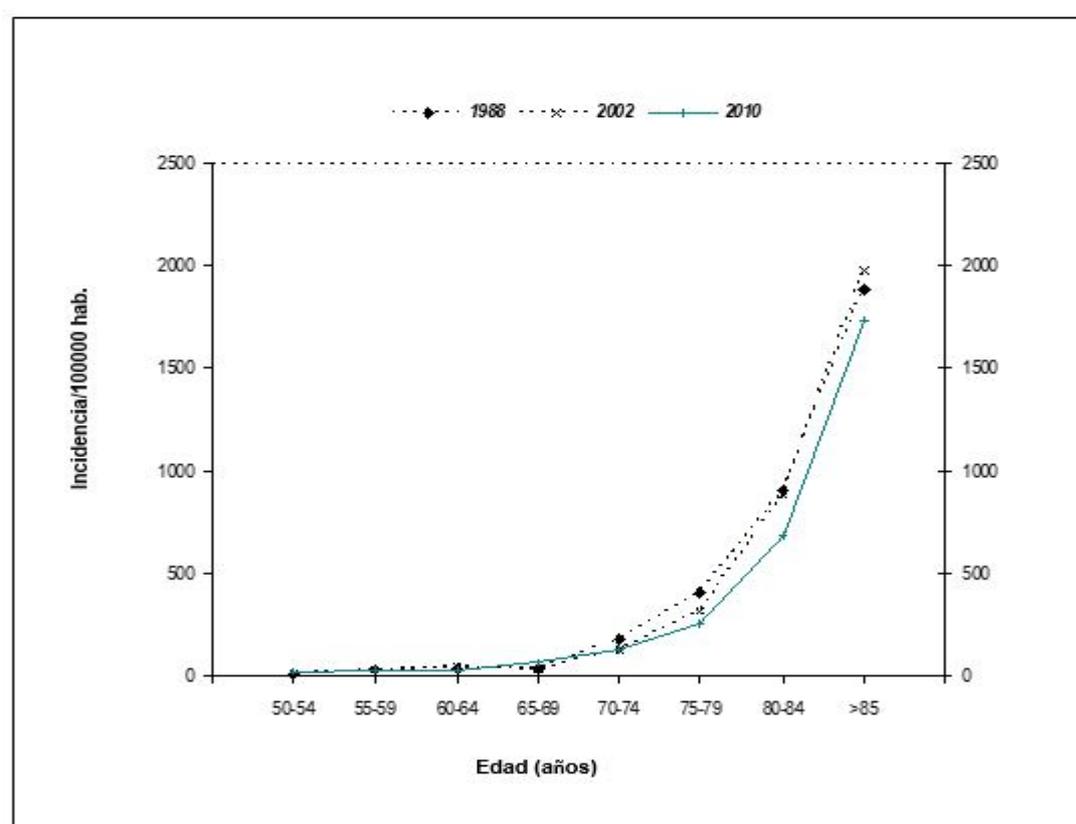


Figura 26.

## RESULTADOS

Cuando el intervalo de 5 años correspondiente al año 1988 se aplica a la población del 2002 el número de fracturas obtenidas es 496. Esta cifra no es significativamente diferente ( $p=0,14$ ) de las 490 fracturas realmente observadas. Por tanto, la tasa de fractura ajustada por edad no cambia durante los primeros 14 años del estudio (Figura 26). De hecho la transformación logarítmica de las curvas pertenecientes a los años 1988 y 2002 generan dos ecuaciones similares con pendientes e intercepciones no significativas. Ambas transformaciones logarítmicas se corresponden adecuadamente con una línea recta ( $R^2 = 0,956$  y  $R^2 = 0,938$ , respectivamente).

Comparando las pendientes de las curvas correspondientes a los años 2002 y 2010 en la población total de estudio no se observaron diferencias significativas ( $p=0,35$ ). Sin embargo, en el grupo de mujeres las pendientes de las curvas (Figura 27 y tabla 19) mostraron una tendencia en el límite de la significación estadística ( $p=0,07$ ).

En la figura 27 se aprecia una divergencia en las curvas de las mujeres del año 2010 a partir de los 70 años respecto a los años anteriores del estudio.

## RESULTADOS

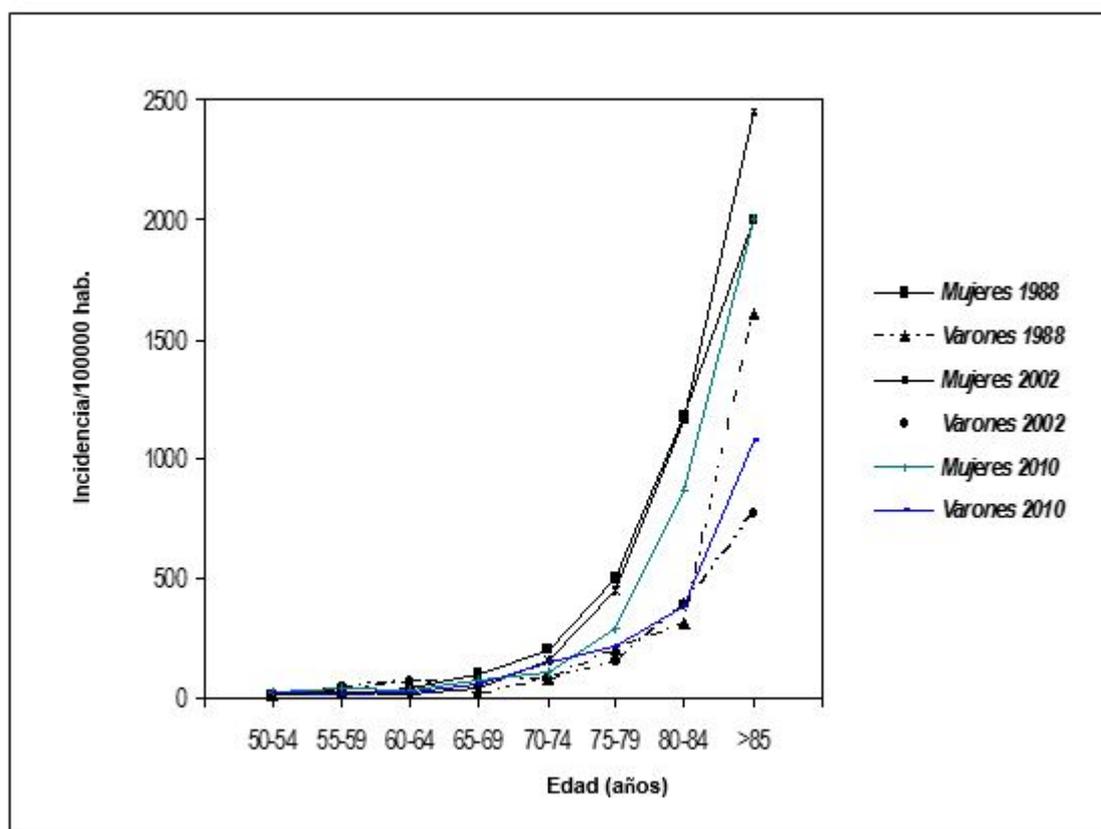


Figura 27.

| Año             | Total               | Varones             | Mujeres             |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1988            | 0,159 (0,125-0,193) | 0,135 (0,094-0,176) | 0,168 (0,130-0,207) |
| 2002            | 0,144 (0,107-0,181) | 0,106 (0,050-0,162) | 0,164 (0,129-0,200) |
| 2010            | 0,125 (0,094-0,156) | 0,120 (0,090-0,150) | 0,124 (0,088-0,159) |
| p (2002 - 2010) | 0,35                | 0,63                | 0,07                |

Tabla 19. Resultados del análisis de las pendientes de las curvas de la incidencia de fractura de cadera en los periodos analizados

### V.5 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA POR HÁBITAT

La Tabla 20 muestra la incidencia de la fractura de cadera en Cantabria en los tres períodos de estudio, según el hábitat, rural o urbano, y el sexo, masculino o femenino.

#### V.5.1 INCIDENCIA POR HÁBITAT RURAL

En 1988, se registraron un total de 176 fracturas de cadera entre los residentes de las áreas rurales. En el año 2002 la cifra correspondiente fue 278, lo que representa un aumento del 58 % ( $p = 0,001$ ) y en el año 2010 se contabilizaron un total de 293 fracturas de cadera lo que supone un aumento del 66 % respecto del año 1988 ( $p = 0,09$ ) y del 5 % respecto al año 2002 ( $p=0,07$ ). En las áreas urbanas, se contabilizaron 142 fracturas de cadera en 1988, 212 en 2002 (un aumento del 50%,  $p = 0,045$ ) y 270 en 2010 (aumento del 90 % respecto a 1988;  $p=0,002$  y del 27 % respecto al año 2002;  $p = 0,2$ ).

Por sexos, entre las mujeres de las áreas rurales, se produjeron 138 fracturas en el año 1988, 226 en 2002 (un incremento del 63 %,  $p = 0,0009$ ) y 212 en 2010 (incremento del 53 % respecto a 1988,  $p= 0,3$  y descenso del 6 % respecto a 2002,  $p = 0,01$ ).

#### V.5.2 INCIDENCIA POR HÁBITAT URBANO

En las zonas urbanas, las cifras correspondientes fueron 108, 178 y 213 lo que supone un aumento del 65 % en el primer período del estudio ( $p=0,01$ ) y de un 97 % entre 1988 y 2010 ( $p=0,003$ ). Entre los años 2002 y 2010 el aumento fue del 20 % ( $p = 0,70$ ). Entre los varones de las áreas rurales se

## RESULTADOS

registraron 91 fracturas de cadera en 1988, 107 en 2002 y 132 en 2010 (aumento del 18 %, 45% y 24 %,  $p = 0,9$ ,  $0,9$  y  $0,9$ , respectivamente). En los varones residentes en áreas urbanas, se registraron 34 fracturas de cadera en 1988, 34 en 2002 y 57 en 2010 (descenso del 0,9 %,  $p = 0,5$  y aumentos del 64 %;  $p = 0,4$  (1988-2010) y  $p = 0,09$  (2002-2010)).

Por lo tanto, el aumento global de la incidencia de la fractura de cadera fue similar tanto en las áreas rurales y urbanas, así como el aumento de la incidencia de fractura de cadera entre las mujeres. No hubo diferencias significativas en la incidencia de la fractura de cadera en los varones.

|                    |         | 1988                       |           | 2002                       |           | 2010                       |           |
|--------------------|---------|----------------------------|-----------|----------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
|                    |         | Fx/10 <sup>5</sup><br>hab. | Población | Fx/10 <sup>5</sup><br>hab. | Población | Fx/10 <sup>5</sup><br>hab. | Población |
| Total<br>Cantabria | Total   | 198                        | 161,000   | 259                        | 189,428   | 250                        | 225,221   |
|                    | Mujeres | 277                        | 88,793    | 389                        | 103,706   | 347                        | 122,556   |
|                    | Varones | 100                        | 72,207    | 101                        | 85,452    | 134                        | 102,665   |
| Area<br>Rural      | Total   | 176                        | 89,959    | 267                        | 103,557   | 230                        | 127,380   |
|                    | Mujeres | 286                        | 48,212    | 411                        | 54,750    | 320                        | 66,247    |
|                    | Varones | 91                         | 41,747    | 107                        | 48,807    | 132                        | 61,133    |
| Area<br>Urbana     | Total   | 142                        | 71,041    | 246                        | 85,601    | 276                        | 97,841    |
|                    | Mujeres | 266                        | 40,581    | 362                        | 48,956    | 378                        | 56,309    |
|                    | Varones | 112                        | 30,460    | 93                         | 36,645    | 137                        | 41,532    |

Tabla 20. Tasas de incidencia de fractura de cadera por hábitat (rural y urbano), en los periodos estudiados.

## RESULTADOS

### V.6 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA POR ESTACIÓN

La tabla 21 muestra el número crudo y el porcentaje respecto del total, de las fracturas de cadera registradas en los años 2002 y 2010 en las distintas estaciones del año.

| Año  | Estación  | n   | %    | IC 95  |
|------|-----------|-----|------|--------|
| 2002 | Primavera | 115 | 23,5 | 19,6-2 |
|      | Verano    | 143 | 29,2 | 25,1-3 |
|      | Otoño     | 104 | 21,2 | 17,5-2 |
|      | Invierno  | 128 | 26,1 | 22,1-3 |
| 2010 | Primavera | 165 | 29,3 | 25,5-3 |
|      | Verano    | 147 | 26,1 | 22,4-2 |
|      | Otoño     | 120 | 21,3 | 17,8-2 |
|      | Invierno  | 131 | 23,3 | 19,7-2 |

Tabla 21.

Para su mejor comprensión, la Figura 28 ilustra el porcentaje de fracturas de cadera por estación del año en dichos períodos.

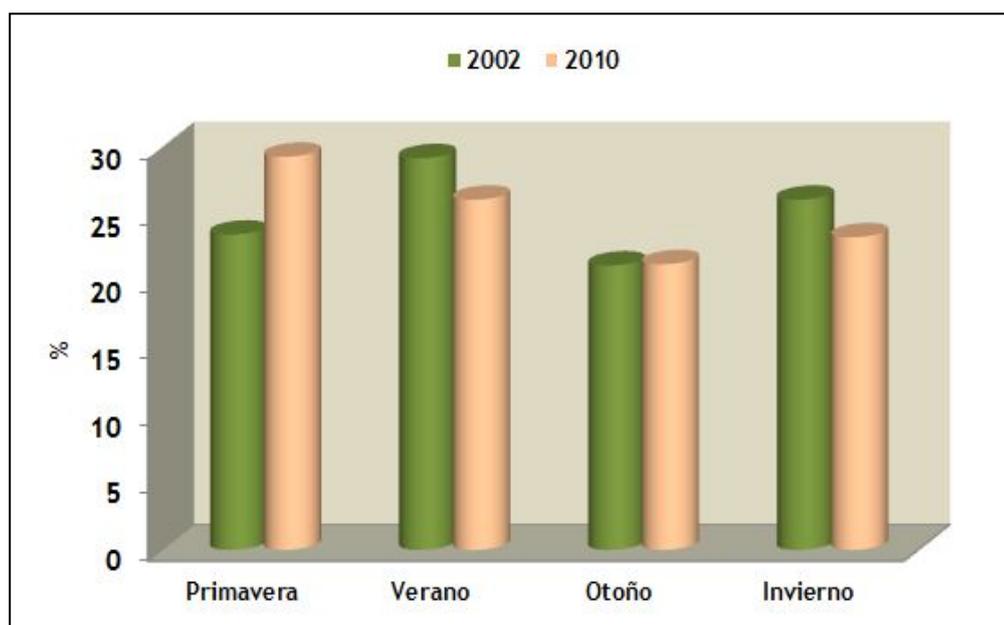


Figura 28.

## RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en ambos periodos considerando la estación del año en la que se produjo la fractura (primavera  $p=0.14$ ; verano 0.23; otoño 0.86; invierno 0.62).

### V.7 TIPO DE FRACTURA

#### V.7.1 GLOBAL

La tabla 22 muestra el tipo de fractura en los tres períodos analizados, tanto de forma global como por sexo. La fractura trocantérea fue el tipo de fractura más frecuente con un total de 187 en 1988, 264 en 2002 (un aumento del 41%,  $p = 0,05$ ) y 291 en 2010 (aumento del 56 %,  $p=0,30$ ).

El número absoluto de fracturas cervicales fue de 131 en 1988, 226 en 2002 (un incremento del 72,5%,  $p = 0,0004$ ) y 272 en 2010 (107 %,  $p=0,0002$ ). Por lo tanto, el aumento de la incidencia de fracturas de cadera fue mayor para las fracturas cervicales que para las fracturas del trocánter.

| Año  | Población | Tipo de F.   | n   | %    | IC 95%    | Fx/10 <sup>5</sup> hab |
|------|-----------|--------------|-----|------|-----------|------------------------|
| 1988 | 161,000   | Cervical     | 131 | 41.2 | 35,6-46,7 | 81,4                   |
|      |           | Trocantérica | 187 | 58.8 | 53,2-64,4 | 116                    |
| 2002 | 189,428   | Cervical     | 226 | 46.1 | 41,6-50,6 | 119,3                  |
|      |           | Trocantérica | 264 | 53.9 | 49,4-58,4 | 139,4                  |
| 2010 | 225,221   | Cervical     | 272 | 48.3 | 44,1-52,5 | 120,7                  |
|      |           | Trocantérica | 291 | 51.7 | 47,5-55,1 | 129,2                  |

Tabla 22.

## RESULTADOS

### V.7.2 TIPO DE FRACTURA POR SEXO

En las mujeres, el número de fracturas trocantéreas fue de 147 en 1988, 216 en 2002 (un aumento del 48%,  $p = 0,03$ ) y 231 en 2010 (aumento del 57 % respecto 1988,  $p=0,2$  y del 7%,  $p=0,3$  respecto del 2002). En el grupo de los varones, las cifras fueron 40, 48 y 60, respectivamente (aumento del 18%,  $p = 0,97$  durante el primer período del estudio, aumento del 50 %,  $p= 0,9$  entre 1988-2010 y aumento del 25 % entre 2002 y 2010,  $p=0,9$ ).

En las mujeres se contabilizaron 99 fracturas cervicales en 1988, 188 en 2002 y 194 en 2010, un aumento del 90%,  $p=0,0001$  entre 1988-2002, un 96% entre 1988 y 2010  $p=0,005$  y un aumento del 3%,  $p= 0,2$ , entre 2002-2010. En los varones, el número de fracturas cervicales fue 32 en 1988, 38 en 2002 y 78 en 2010, incremento del 20%,  $p = 0,98$  1988-2002, del 144 %,  $p= 0,01$  1988-2010 y del 105 %,  $p=0,008$  2002-2010). La figura 29 y las tablas 23 y 24 ilustran estos datos.

| Año  | Tipo         | Varones |      |           | Mujeres |      |           |
|------|--------------|---------|------|-----------|---------|------|-----------|
|      |              | n       | %    | IC 95%    | n       | %    | IC 95%    |
| 1988 | Cervical     | 32      | 44.4 | 32,3-56,6 | 99      | 40.2 | 33,9-46,6 |
|      | Trocantérica | 40      | 55.6 | 43,4-67,7 | 147     | 59.8 | 53,4-66,1 |
| 2002 | Cervical     | 38      | 44.2 | 33,1-55,3 | 188     | 46.5 | 41,5-51,5 |
|      | Trocantérica | 48      | 55.8 | 44,7-66,9 | 216     | 53.5 | 48,5-58,4 |
| 2010 | Cervical     | 78      | 56.5 | 47,9-65,1 | 194     | 45.6 | 40,8-50,5 |
|      | Trocantérica | 60      | 43.5 | 34,8-52,1 | 231     | 54.4 | 49,5-59,2 |

*Tabla 23.* Tipo de fractura (cervical o trocantérica) por sexo, en los años analizados.

## RESULTADOS

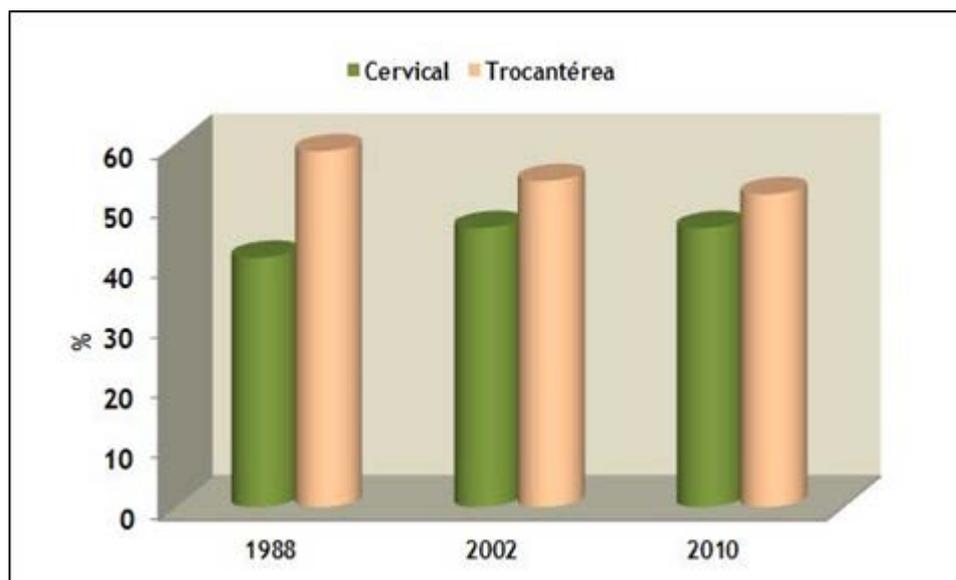


Figura 29. Tipo de fractura en los tres periodos de estudio

| Tipo de fractura | Sexo    | 1988                    |           | 2002                    |           | 2010                    |           |
|------------------|---------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|                  |         | Fx/10 <sup>b</sup> hab. | Población | Fx/10 <sup>b</sup> hab. | Población | Fx/10 <sup>b</sup> hab. | Población |
| Cervical         | Varones | 44,3                    | 72,207    | 44,5                    | 85,425    | 75,9                    | 102,665   |
|                  | Mujeres | 101,3                   | 88,793    | 180,8                   | 103,976   | 158,3                   | 122,556   |
| Trocantérea      | Varones | 55,4                    | 72,207    | 56,2                    | 85,425    | 58,4                    | 102,665   |
|                  | Mujeres | 165,5                   | 88,793    | 207,7                   | 103,976   | 188,5                   | 122,556   |

Tabla 24. Tasa de fractura (cervical o trocantérea) por sexo, en los periodos estudiados.

Por lo tanto, el aumento en la incidencia de la fractura de cadera en los tres periodos de estudio se produjo principalmente a expensas de las mujeres, y al aumento de las fracturas cervicales, sobre todo entre los varones.

## RESULTADOS

### V.8 LADO DE LA FRACTURA

Alrededor del 61% de las mujeres y el 58% de los hombres sufrieron una fractura de cadera izquierda en 1988. En el año 2002, los porcentajes fueron del 53% y 54% y en el año 2010 fueron 52% y 57%, respectivamente.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres periodos de tiempo analizados. La tabla 25 resume los datos relativos al lado de la fractura por sexo en los tres periodos de tiempo analizados.

| Año  | Lado      | Varones |    |           | Mujeres |    |           |
|------|-----------|---------|----|-----------|---------|----|-----------|
|      |           | n       | %  | IC 95%    | n       | %  | IC 95%    |
| 1988 | Derecho   | 30      | 42 | 29,6-53,8 | 96      | 39 | 32,7-45,3 |
|      | Izquierdo | 42      | 58 | 46,2-70,4 | 150     | 61 | 54,7-67,3 |
| 2002 | Derecho   | 39      | 46 | 34,2-56,4 | 190     | 47 | 42,1-52,1 |
|      | Izquierdo | 47      | 54 | 43,5-65,7 | 214     | 53 | 47,9-57,9 |
| 2010 | Derecho   | 81      | 59 | 50,1-67,3 | 204     | 48 | 43,2-52,9 |
|      | Izquierdo | 57      | 41 | 32,7-49,8 | 221     | 52 | 47,2-56,9 |

*Tabla 25.* Lado de la fractura en los periodos analizados, por sexo

## RESULTADOS

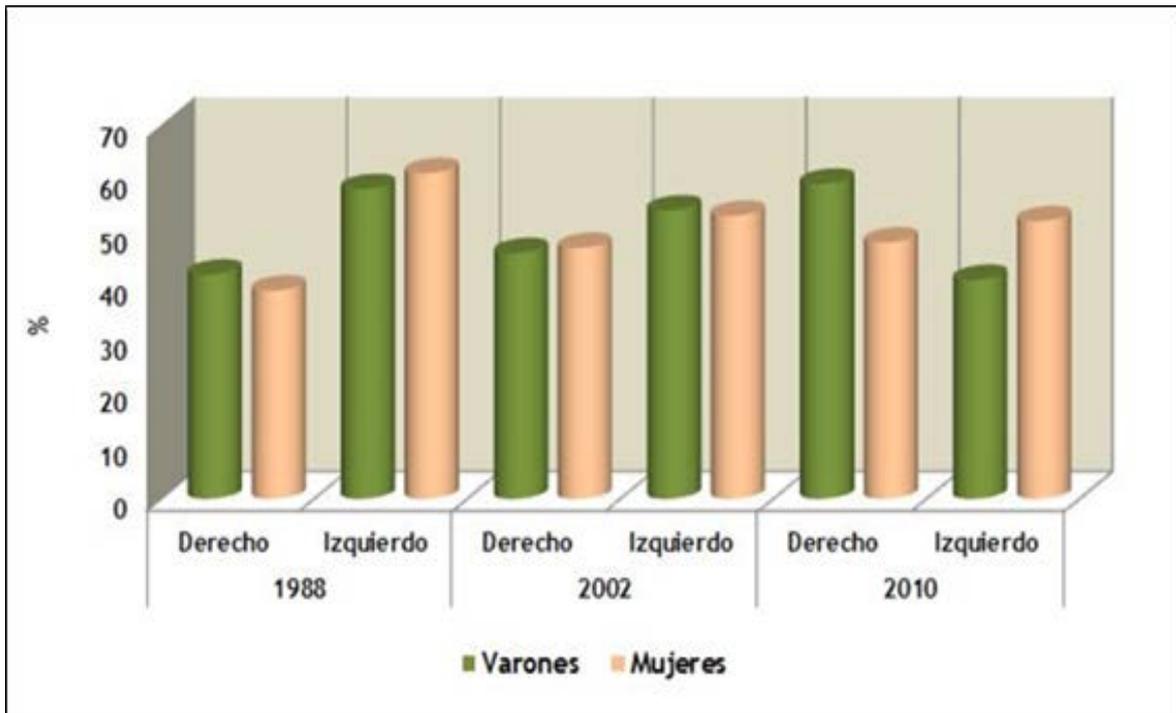


Figura 30.

V.9 INCIDENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA POR ESTACIÓN DEL AÑO Y

SEXO

La tabla 26 muestra los datos relativos al tipo de fractura por estación del año y sexo en el año 2002.

| Estación  | Sexo  | Tipo de F.   | n  | %    | IC 95%    |
|-----------|-------|--------------|----|------|-----------|
| Primavera | Varón | Trocantérica | 10 | 20,8 | 8,3-33,4  |
|           |       | Cervical     | 6  | 15,8 | 2,9-28,7  |
|           | Mujer | Trocantérica | 53 | 24,5 | 18,6-30,5 |
|           |       | Cervical     | 46 | 24,5 | 18,1-30,9 |
| Verano    | Varón | Trocantérica | 16 | 33,3 | 18,9-47,7 |
|           |       | Cervical     | 17 | 44,7 | 27,6-61,8 |
|           | Mujer | Trocantérica | 50 | 23,2 | 17,3-29,1 |
|           |       | Cervical     | 60 | 31,9 | 24,9-38,8 |
| Otoño     | Varón | Trocantérica | 9  | 18,7 | 6,7-30,8  |
|           |       | Cervical     | 3  | 7,9  | 1,7-21,4  |
|           | Mujer | Trocantérica | 56 | 25,9 | 19,8-32,1 |
|           |       | Cervical     | 36 | 19,1 | 13,3-25,1 |
| Invierno  | Varón | Trocantérica | 13 | 27,1 | 13,5-40,7 |
|           |       | Cervical     | 12 | 31,6 | 15,5-47,7 |
|           | Mujer | Trocantérica | 57 | 26,4 | 20,3-32,5 |
|           |       | Cervical     | 46 | 24,5 | 18,1-30,9 |

Tabla 26.

La fractura trocantérica fue el tipo de fractura más frecuente en todas las estaciones del año exceptuando los meses de verano en los que la fractura cervical fue el tipo predominante. No se encontraron diferencias significativas en el número crudo de fracturas por estación ni por sexo.

## RESULTADOS

Las figuras 31 y 32 ilustran el porcentaje de cada tipo de fractura, en los varones (figura 31) y en las mujeres (figura 32) por estación del año durante el 2002.

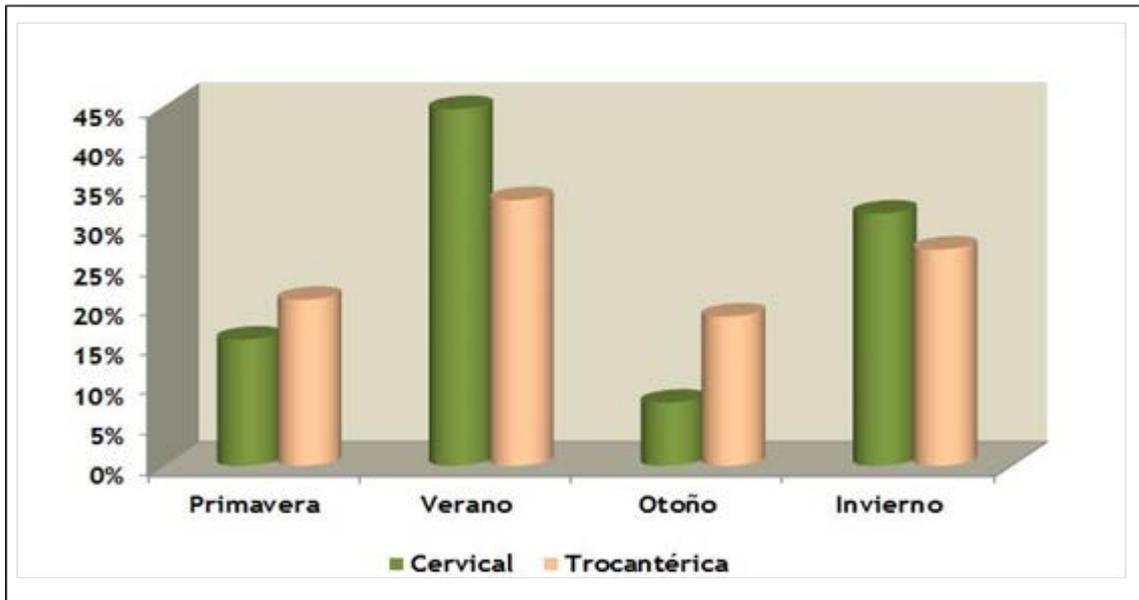


Figura 31.

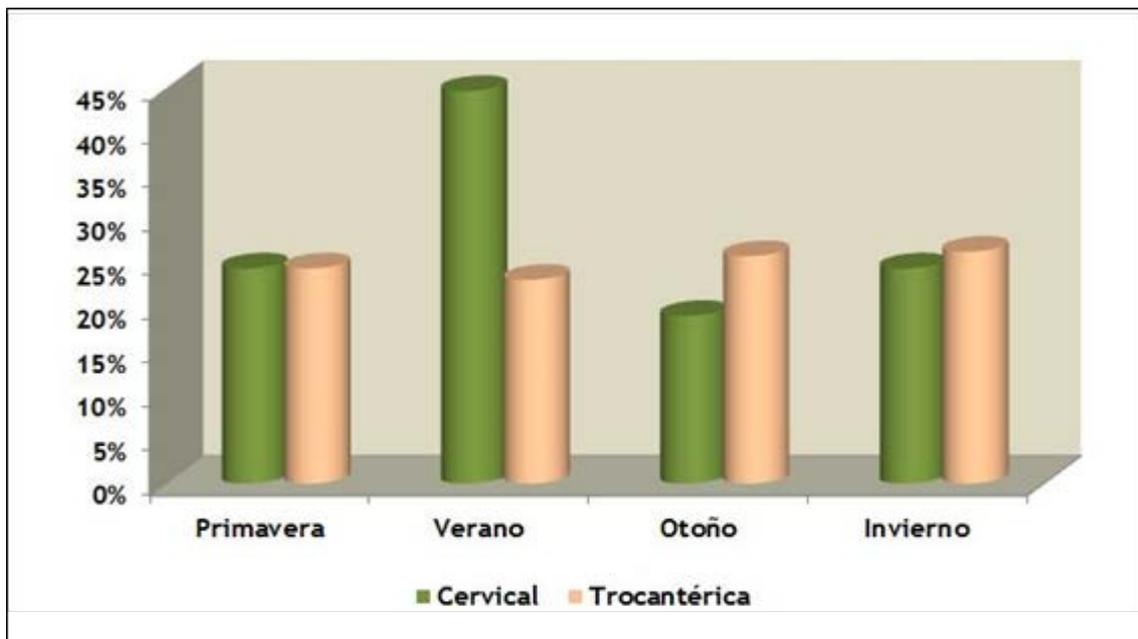


Figura 32.

## RESULTADOS

La tabla 27 muestra los datos relativos al tipo de fractura por estación del año y sexo en el año 2010.

| Estación  | Sexo  | Tipo de F.   | n  | %    | IC 95%    |
|-----------|-------|--------------|----|------|-----------|
| Primavera | Varón | Trocantérica | 17 | 28,3 | 16,1-40,6 |
|           |       | Cervical     | 25 | 32,1 | 21,1-43,1 |
|           | Mujer | Trocantérica | 70 | 30,3 | 24,2-36,5 |
|           |       | Cervical     | 53 | 27,3 | 20,8-33,8 |
| Verano    | Varón | Trocantérica | 16 | 26,6 | 14,6-38,7 |
|           |       | Cervical     | 23 | 29,5 | 18,7-40,3 |
|           | Mujer | Trocantérica | 52 | 22,5 | 16,9-28,2 |
|           |       | Cervical     | 56 | 28,9 | 22,2-35,5 |
| Otoño     | Varón | Trocantérica | 15 | 25,1 | 13,2-36,8 |
|           |       | Cervical     | 14 | 17,9 | 8,8-27,1  |
|           | Mujer | Trocantérica | 53 | 22,9 | 17,3-28,6 |
|           |       | Cervical     | 38 | 19,6 | 13,7-25,4 |
| Invierno  | Varón | Trocantérica | 12 | 20,1 | 9,1-30,9  |
|           |       | Cervical     | 16 | 20,5 | 10,9-30,1 |
|           | Mujer | Trocantérica | 56 | 24,2 | 18,5-29,9 |
|           |       | Cervical     | 47 | 24,2 | 17,9-30,5 |

Tabla 27.

Por sexo, en los varones, la fractura cervical fue la más frecuente a excepción de los meses de otoño. En las mujeres, la fractura trocantérica fue el tipo de fractura más frecuente en todas las estaciones del año exceptuando los meses de verano en los que la fractura cervical fue el tipo predominante. No se encontraron diferencias significativas en el número crudo de fracturas por estación del año.

## RESULTADOS

Las figuras 33 y 34 ilustran el porcentaje de cada tipo de fractura, en los varones (figura 33) y en las mujeres (figura 34) por estación del año durante el 2010.

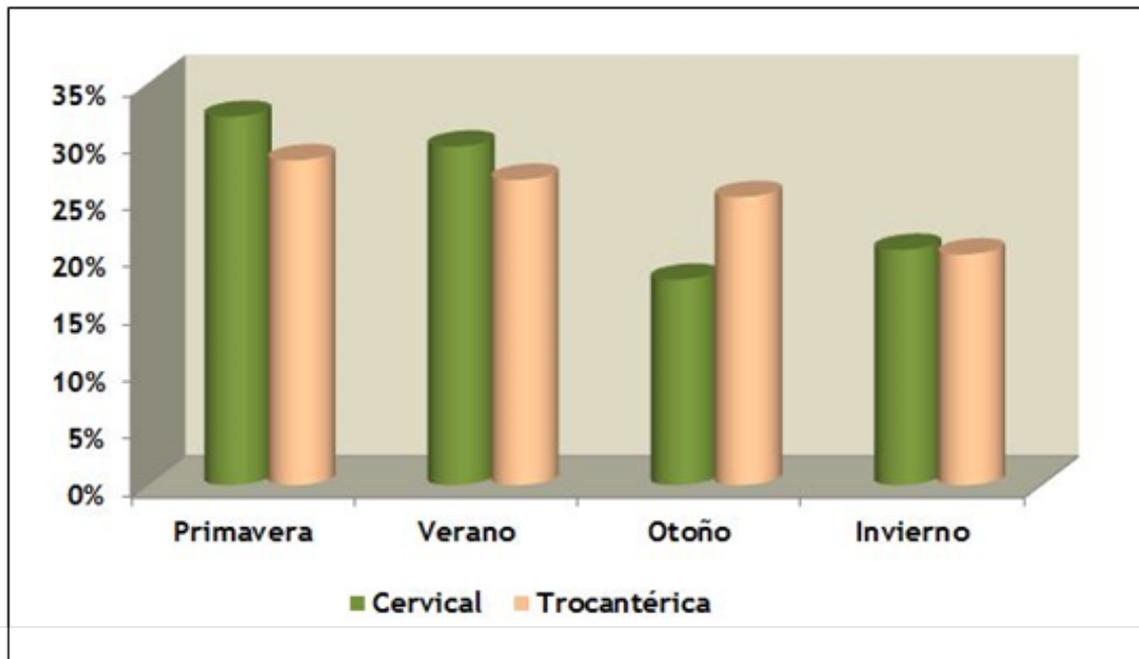


Figura 33.

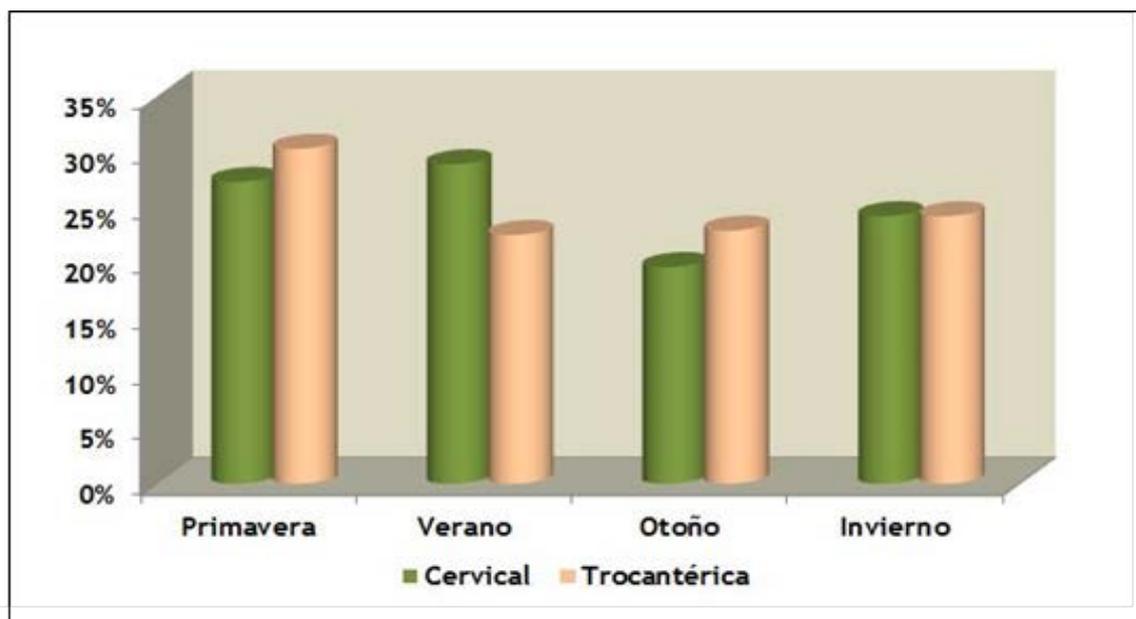


Figura 34.

## RESULTADOS

La figura 35 ilustra los datos globales relativos al porcentaje del tipo de fractura por estación del año en los años 2002 y 2010.

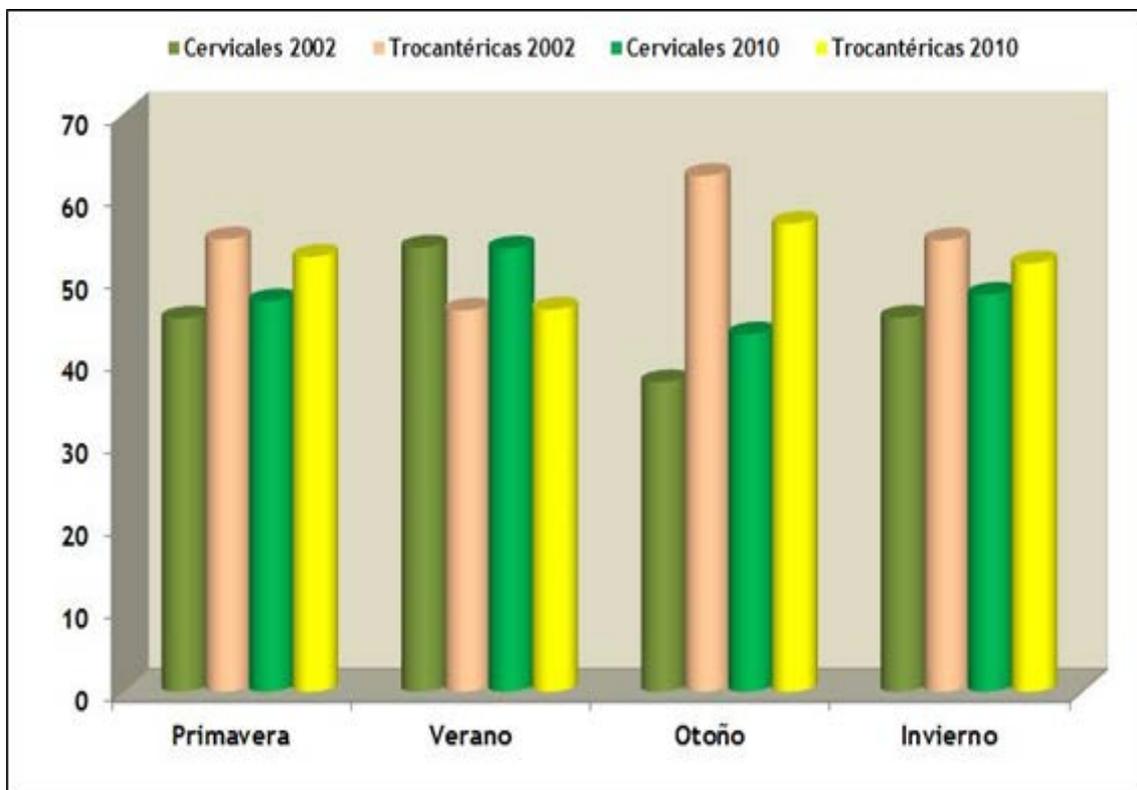


Figura 35.

V.10 TIPO DE TRATAMIENTO

La Figura 36 ilustra el porcentaje de los diferentes tratamientos realizados durante el año 2010 en nuestro centro. El tratamiento más utilizado, tanto en los varones como en las mujeres, fue la osteosíntesis (46,6 % y 57,9 %, respectivamente) seguida de la colocación de una prótesis parcial (35,3 % y 26,3 %).

Únicamente alrededor del 12 % de los varones y de las mujeres fracturadas fueron candidatos a la colocación de una artroplastia de sustitución.

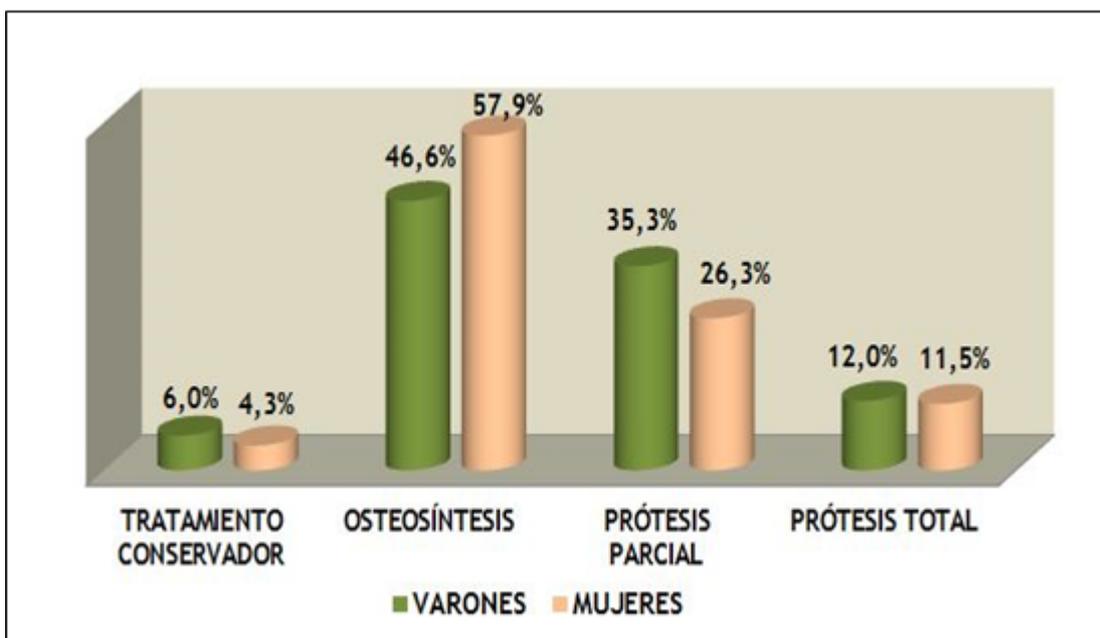


Figura 36.

## V.11 ESTANCIA MEDIA

A lo largo de los 22 años que abarca nuestro estudio se aprecia una tendencia decreciente en la duración del ingreso hospitalario. La estancia media en el año 1988 fue de  $16,1 \pm 13,3$  días. En 2002 se redujo en 4 días, situándose en  $12,5 \pm 8,7$  ( $p= 0,0001$ ) y en 2010 fue de  $11,8 \pm 8,2$  días lo que supuso una reducción de casi cinco días respecto a 1998 ( $p=0,0001$ ) y de 1 día respecto a 2002 ( $p=0,2$ ). La mediana de la estancia en 2010 fue 10 días (8-14 días). Para su mejor comprensión, la figura 37 ilustra estos resultados.

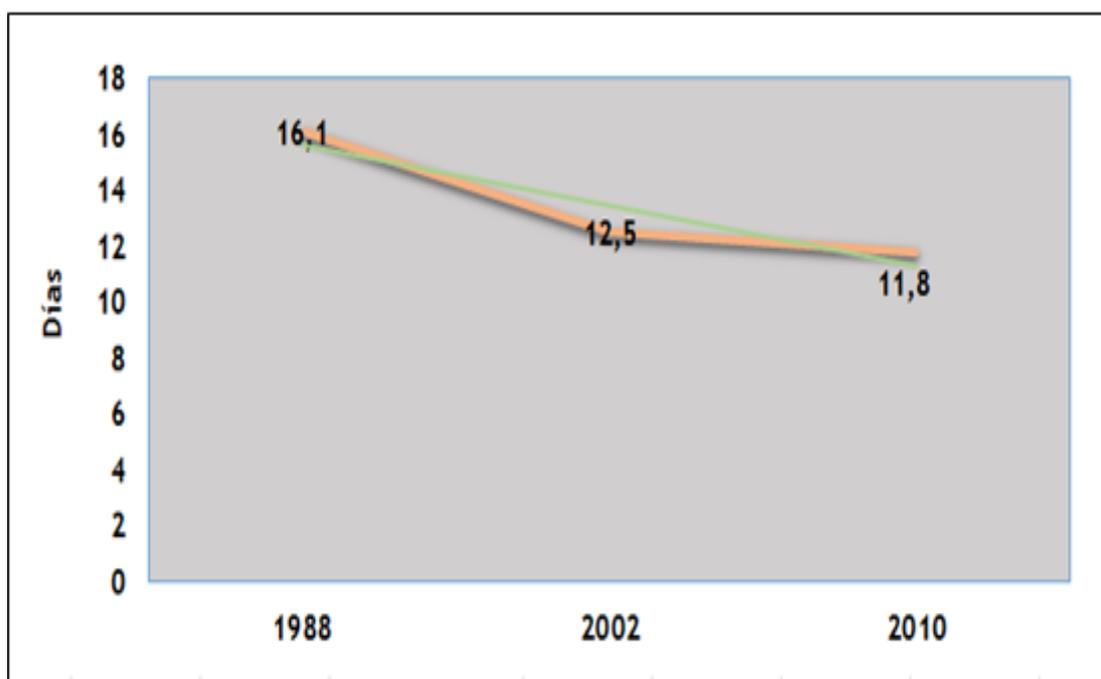


Figura 37.

V.12 DESTINO AL ALTA

La mayoría de los pacientes, tanto varones como mujeres, fueron capaces de retornar a su propio domicilio una vez concluido el período de hospitalización y completar allí el período de convalecencia y rehabilitación. El 20,1 % de las mujeres, frente al 11,7 % de los varones, fueron trasladadas a una residencia de ancianos tras recibir el alta hospitalaria.

El traslado a otro centro hospitalario fue necesario en el 12,5 % de los varones y en el 8,5 % de las mujeres fracturadas, hecho en relación con la presencia de comorbilidades que requerían de la continuación de una atención sanitaria una vez completado de forma satisfactoria el período postoperatorio. La figura 38 ilustra el destino al alta de los pacientes atendidos en nuestro centro durante el año 2010.

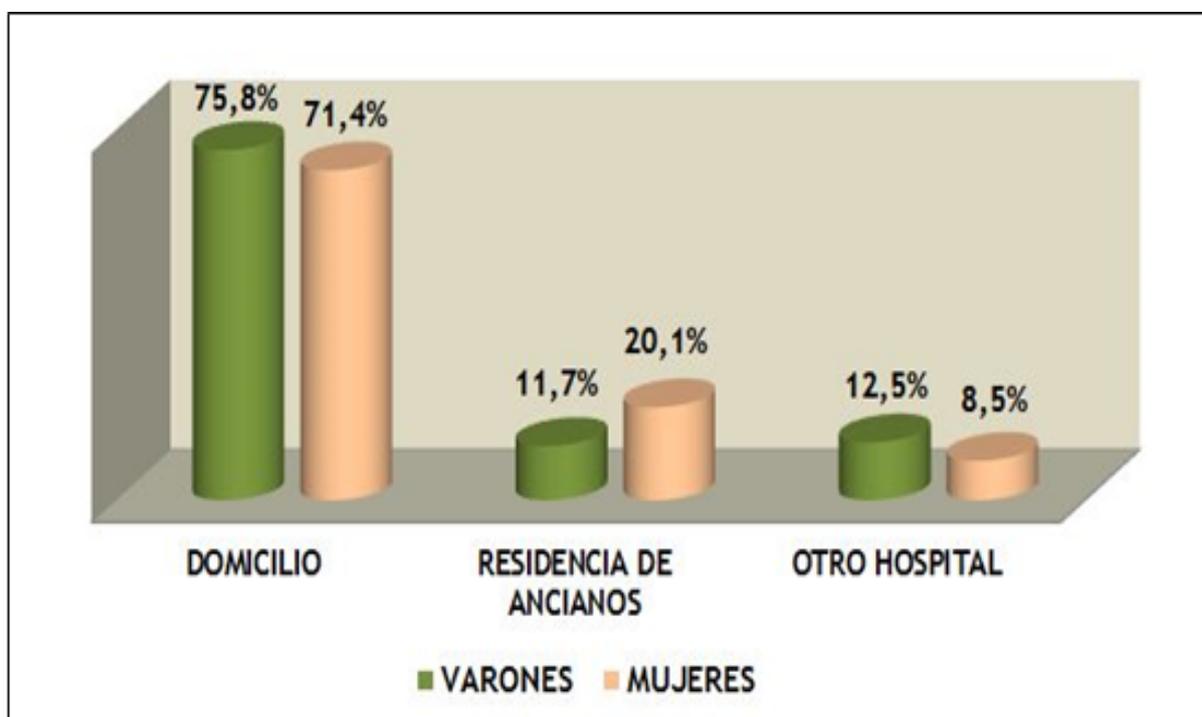


Figura 38.

### V.13 MORBILIDAD POSTQUIRÚRGICA.

Los datos relativos a las complicaciones intrahospitalarias de la muestra correspondiente al año 2010 se muestran a continuación. Para su análisis, hemos clasificado las complicaciones en 8 grupos de acuerdo a los criterios de la clasificación DSM-IV.

- 1) Neurológicas, incluyendo los casos de delirium e ICTUS registrados.
- 2) Cardiovasculares, englobando los casos de arritmia cardíaca (fibrilación auricular ó flutter), insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio (IAM) y TVP ó TEP.
- 3) Respiratorias, recogiendo los casos de infección respiratoria y neumonía.
- 4) Nefro-urológicas, registrando los casos de insuficiencia renal (tanto aguda como la agudización de una insuficiencia renal crónica preexistente), infección del tracto urinario (ITU) y retención aguda de orina (RAO).
- 5) Anemización, cuando fue necesaria la transfusión de derivados hematológicos una vez concluido el acto quirúrgico.
- 6) Endocrino-metabólicas, en lo relativo a la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas que necesitaron tratamiento específico, así como los casos de descompensación de Diabetes Mellitus.
- 7) Osteo-articulares, recogiendo los casos de re-fractura y luxación de la prótesis.
- 8) Digestivas (hematemesis y melenas).

## RESULTADOS

### V.13.1 GLOBAL

El porcentaje global de complicaciones del total de los casos registrados (n = 563), ascendió a un 16 %. Por sexos, el 25 % de los varones hospitalizados (n= 35), frente al 13 % (n=55) de las mujeres, presentaron algún proceso intercurrente relacionado, bien con el curso del período postoperatorio ó con el agravamiento de sus comorbilidades previas.

### V.13.2 VARONES

La Figura 39 recoge el porcentaje de las complicaciones registradas en los varones durante el período postoperatorio.

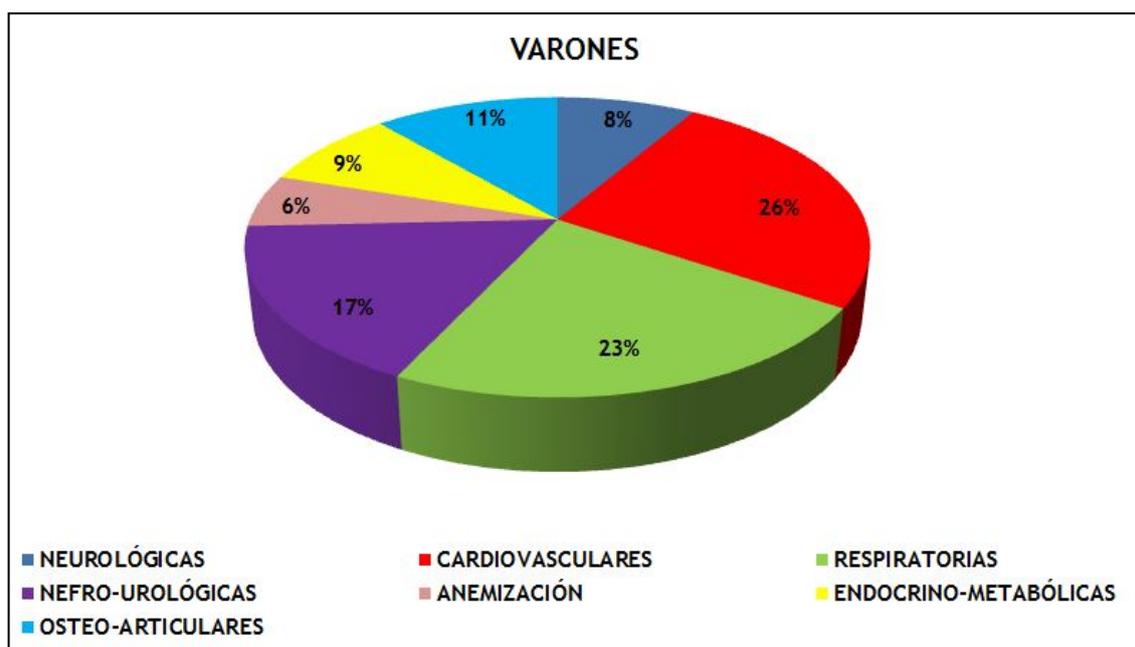


Figura 39.

En este grupo, los tipos de complicaciones más frecuentes fueron, con un 26 %, las cardiovasculares (n=4, insuficiencia cardíaca, n=2 fibrilación auricular, n=2 flutter, n=1 IAM), las respiratorias, con un 23%, principalmente

## RESULTADOS

la infección respiratoria (n=7). El 11% de los varones presentaron complicaciones relacionadas con la prótesis (n=2 re-fractura, y n=2 luxación). La insuficiencia renal fue la complicación nefro-urológica más frecuente (n=5). Ninguno de los varones ingresados presentó complicaciones digestivas ni cuadros de TVP ó TEP.

### V.13.3 MUJERES

La Figura 40 recoge el porcentaje de las complicaciones en las mujeres durante el período postoperatorio.

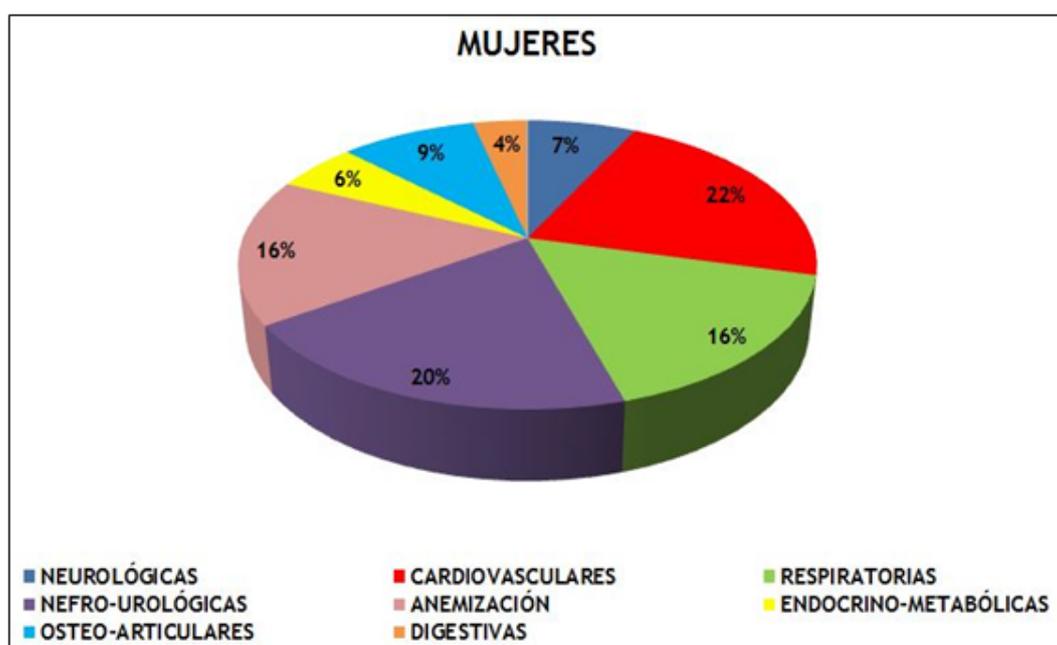


Figura 40.

En este caso, las principales complicaciones observadas fueron con un 20% las nefro-urológicas (n=6 ITU, n=4 insuficiencia renal y n=1 RAO) y con un 22% las cardiovasculares (n=6 insuficiencia cardíaca, n=2 fibrilación auricular,

## RESULTADOS

n=2 IAM y n=2 TEP). El 16 % presentó complicaciones respiratorias (n=8 infección respiratoria).

Las complicaciones digestivas estuvieron presentes en un 4 % en forma de hematemesis (n=1) y melenas (n=1). El 9 % de las mujeres (n=5) presentó complicaciones osteoarticulares en forma de re-fractura (n=1), luxación (n=3) e infección de la herida quirúrgica (n=1).

### V.14 MORTALIDAD

#### V.14.1 PERIOPERATORIA GLOBAL

La mortalidad global perioperatoria (englobando los períodos postquirúrgico y durante el primer mes tras el alta hospitalaria) fue en 1988 del 6,0% (n=19), del 6,3 % (n=31) en el año 2002 y del 6,4 % (n=36) en el año 2010.

##### V.14.1.1 MORTALIDAD EN EL PRIMER MES POR SEXO

Por sexo, la mortalidad perioperatoria en 1988 fue del 5% en las mujeres (n=12) y del 9 % en los varones (n=7), en comparación con el 5 % de las mujeres (n=20) y el 12,8 % de los varones (n=11) en 2002 y el 4,5 % de las mujeres (n=19) y el 12,3 % de los varones (n=17) en el año 2010. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general o relacionada con el sexo entre los dos períodos analizados.

V.14.2 MORTALIDAD POR SEXO A LOS 6 Y 12 MESES

La figura 41 ilustra los datos de la mortalidad global perioperatoria, a los tres, seis y doce meses de la fractura de cadera en la cohorte correspondiente al año 2010.

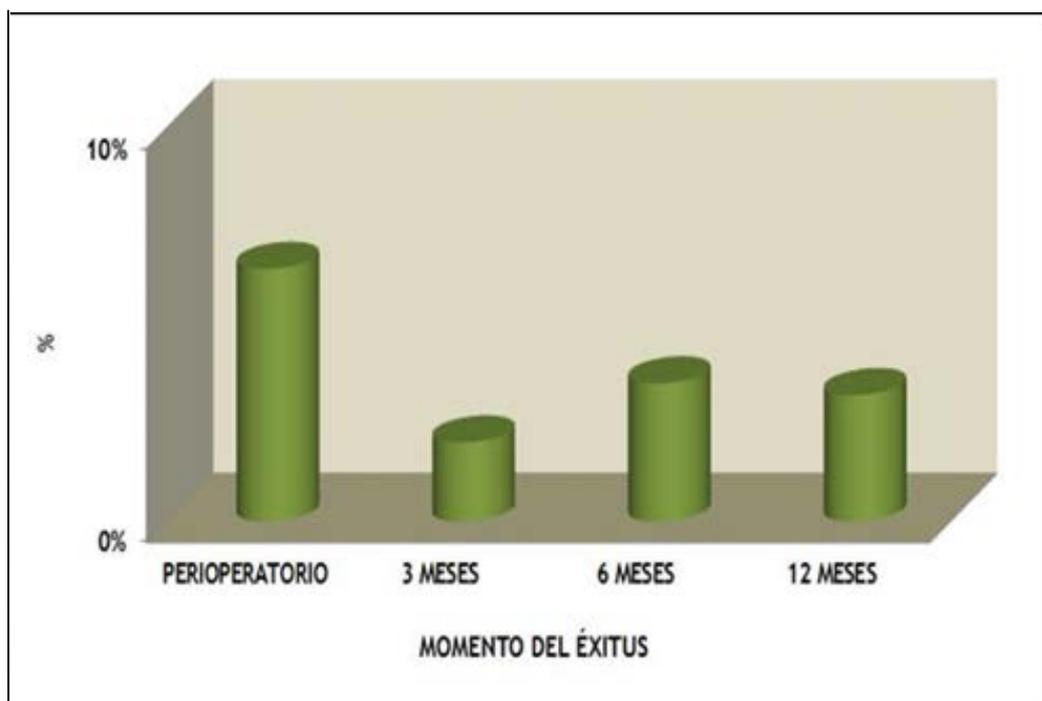


Figura 41.

La tabla 28 y la figura 42 resumen e ilustran los datos de la mortalidad perioperatoria, por sexo, a los tres, a los 6 y a los 12 meses, en la cohorte correspondiente al año 2010.

## RESULTADOS

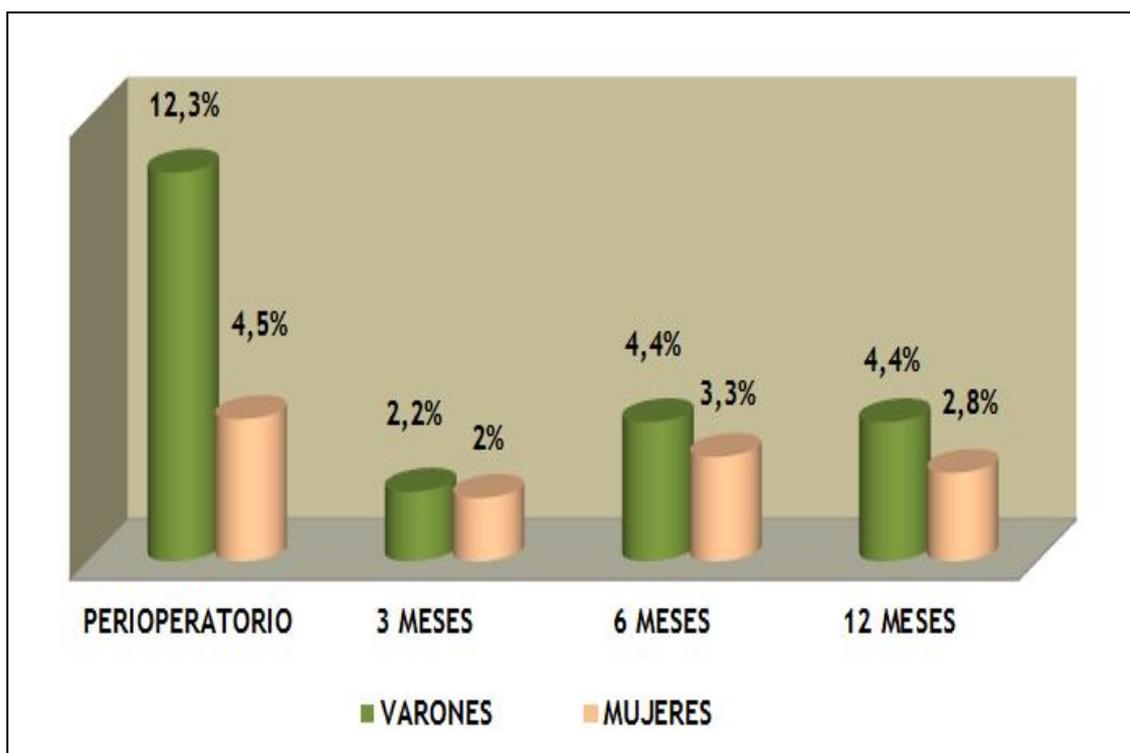


Figura 42.

| Mortalidad     | Varones |      |          | Mujeres |     |         |
|----------------|---------|------|----------|---------|-----|---------|
|                | n       | %    | IC 95%   | n       | %   | IC 95%  |
| Perioperatoria | 17      | 12,3 | 6,5-18,2 | 19      | 4,5 | 2,4-6,6 |
| Tercer mes     | 3       | 2,2  | 0,5-6,2  | 8       | 1,9 | 0,5-3,3 |
| Sexto mes      | 6       | 4,4  | 0,6-8,1  | 14      | 3,3 | 1,5-5,1 |
| Año            | 6       | 4,4  | 0,6-8,1  | 12      | 2,8 | 1,1-4,5 |

Tabla 28.

V.15 CONSUMO DE FÁRMACOS EN CANTABRIA

V.15.1 ANTIOSTEOPORÓTICOS

Considerando de forma conjunta las ventas de todos los grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis, el número de DHD se duplicó entre los años 2002 y 2011, pasando de situarse en torno a los 20 DHD por habitantes/día a 35 DHD en 2011.

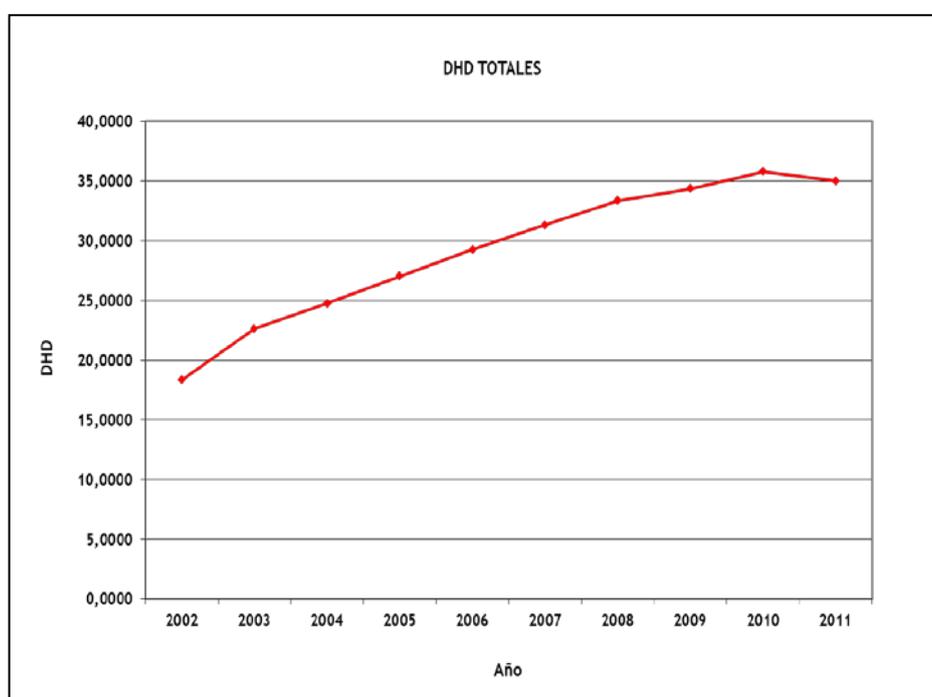


Figura 43.

Como comentamos en la sección "Pacientes, material y métodos, las dosis-diarias-definidas (DDD) se definen como la dosis media diaria de un medicamento en su principal indicación en adultos según la OMS. Para poder realizar comparaciones en el consumo de fármacos, entre principios activos y a lo largo del tiempo, se estableció la medida de las dosis-diarias-definidas/1.000 habitantes y día (DHD). La figura 44 muestra la evolución de

## RESULTADOS

las DHD de fármacos antiosteoporóticos en Cantabria a lo largo del período de tiempo mencionado.

La figura 44 muestra la evolución de las DHD de los 23 principios activos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis en Cantabria entre los años 2002 y 2011.

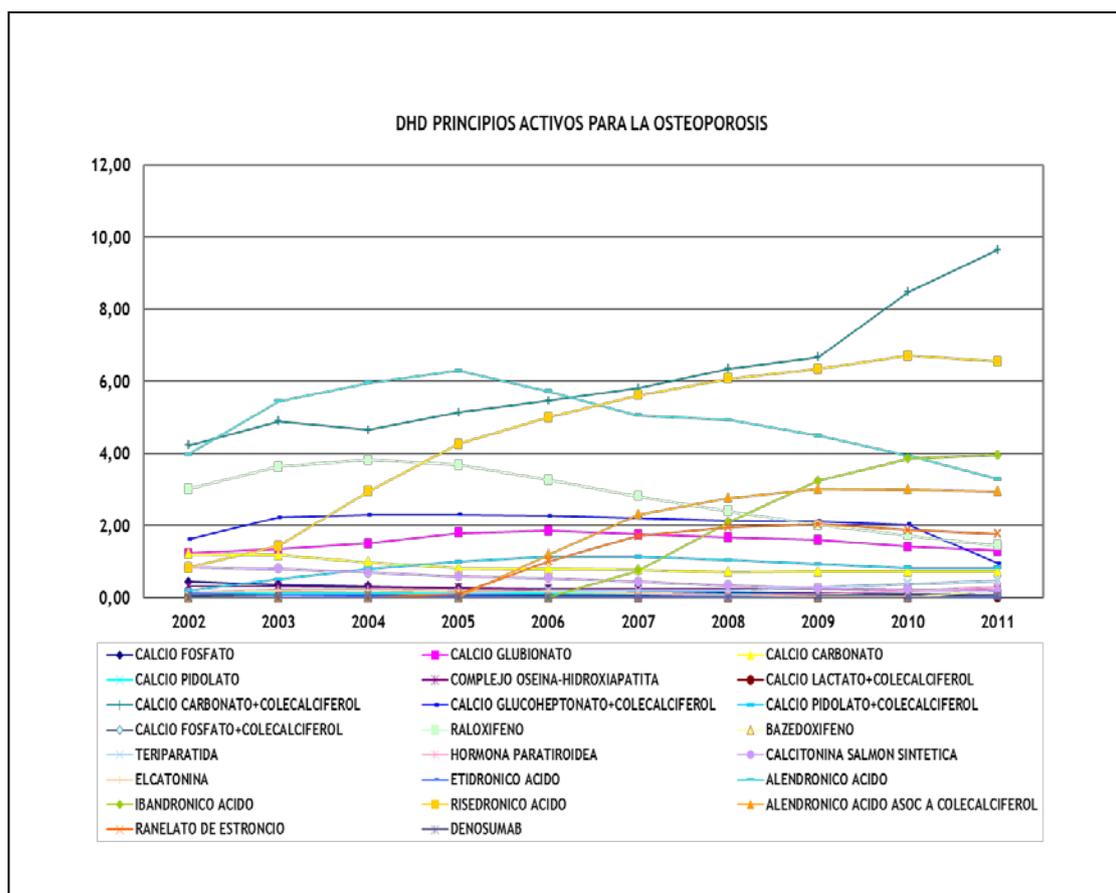


Figura 44.

Como puede observarse, los principios activos más empleados en este período de tiempo fueron la asociación de carbonato cálcico con colecalciferol, cuya DHD pasó de situarse en torno a 4 DDD por 1000 habitantes/día en 2002 a 10 en 2011 y el ácido risedrónico, cuya DHD se multiplicó por cinco.

## RESULTADOS

La figura 45 muestra la evolución temporal de la utilización de los grupos farmacológicos definidos por la OMS para el tratamiento de la osteoporosis.

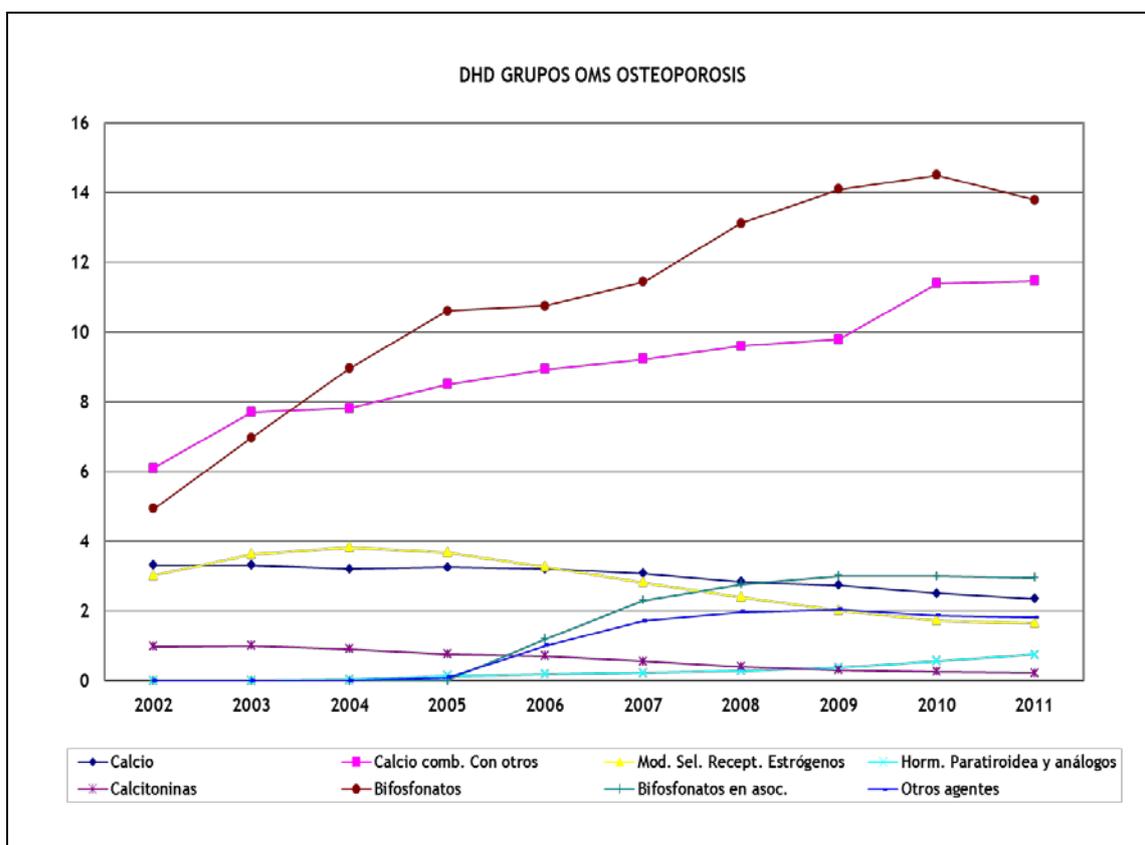


Figura 45.

Los grupos que más crecieron fueron el de los bisfosfonatos y las asociaciones que contenían calcio. A partir de 2005 destaca el aumento de las asociaciones que contienen bisfosfonatos y el descenso del uso de los SERM.

La venta de calcitoninas es baja durante todo el período considerado observándose, igualmente, un descenso a partir del año 2005.

En cuanto a los compuestos con calcio no asociados a vitamina D, el glubionato y el carbonato de calcio son los más vendidos. En el caso de las asociaciones con vitamina D, el carbonato cálcico-colecalciferol y el

## RESULTADOS

glucoheptonato cálcico-colecalciferol son las que presentan los mayores valores de DHD. Respecto a la primera, se observa un aumento lineal durante todo el período señalado, presentando un repunte más acusado a partir del año 2009.

La DHD de la asociación glucoheptonato cálcico-colecalciferol permanece constante entre los años 2002 y 2010, observándose a partir de este momento un marcado descenso. La figura 46 resume la evolución de estos compuestos entre los años 2002 y 2011.

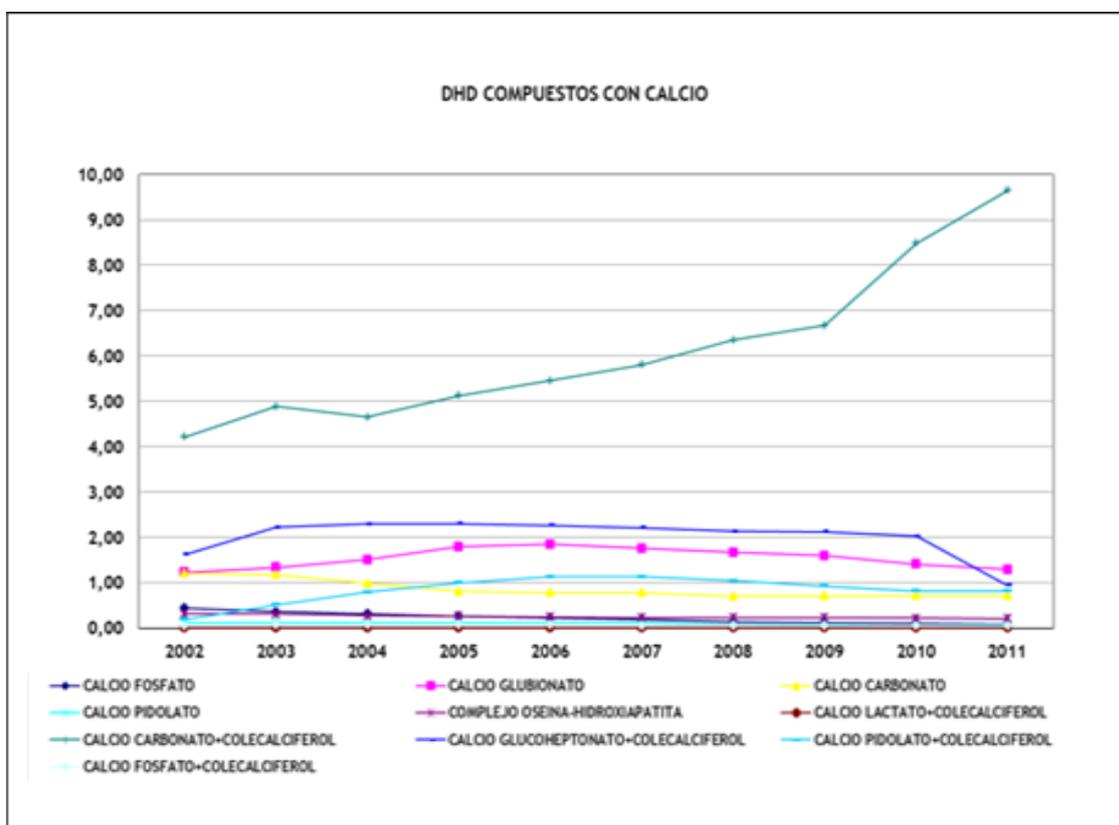


Figura 46.

Considerando los grupos farmacológicos sin calcio, la venta de alendronato aumentó entre los años 2002 y 2005, siguiéndose posteriormente

## RESULTADOS

por una fase de descenso. A partir del año 2005 se observa un ascenso de la asociación alendronato-colecalciferol y de la teriparatida.

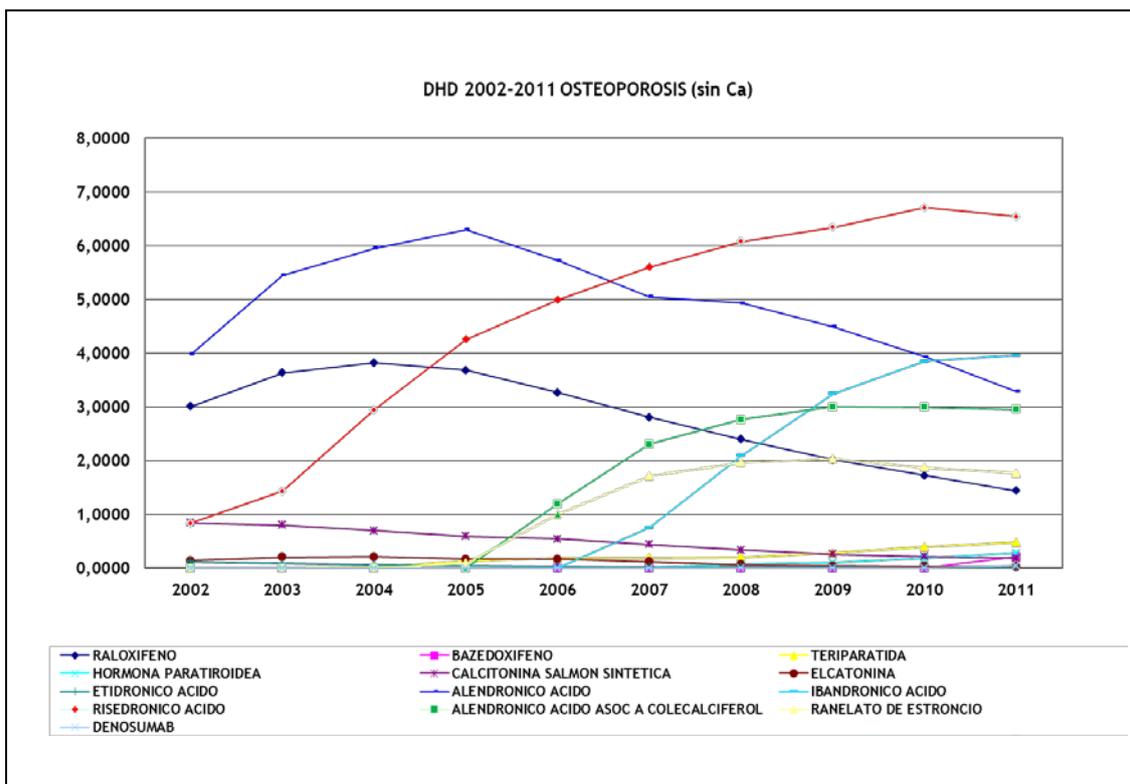


Figura 47.

La venta del ácido risedrónico aumentó de forma lineal hasta el año 2010, observándose posteriormente un descenso. La venta de raloxifeno disminuye de forma constante a partir del año 2004. La figura 47 resume la evolución de estos fármacos en Cantabria entre los años 2002 y 2011.

La figura 48 muestra la evolución de la DHD de los bisfosfonatos en Cantabria entre los años 2002 y 2011.

## RESULTADOS

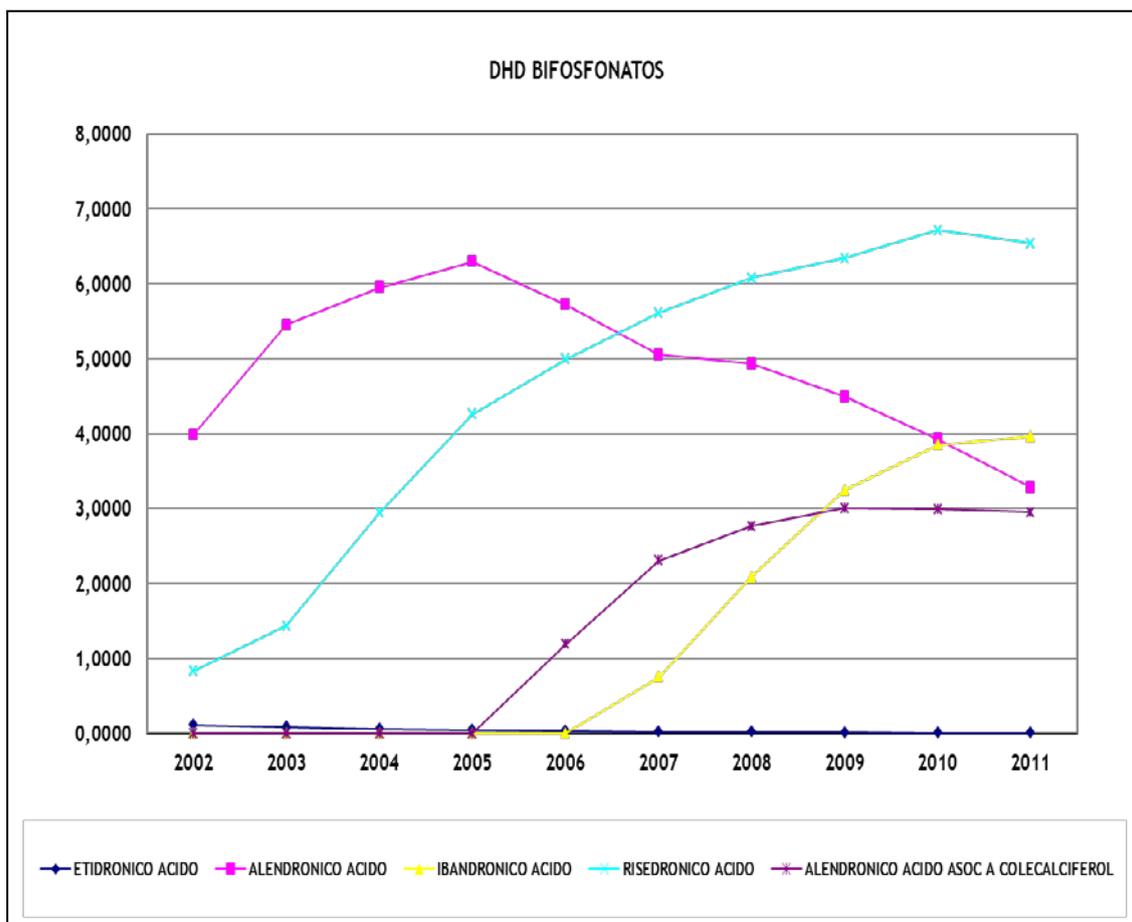


Figura 48.

La venta de todos los bisfosfonatos aumentó durante el período 2002-2011. A partir del año 2005 se aprecia un descenso en la venta del alendronato de aproximadamente el 50% (pasando de 6 DHD en el año 2005 a 3 DHD en el año 2011) que coincide en el tiempo con la comercialización de la asociación alendronato-colecalciferol que se sitúa en el año 2011 en 3 DHD. Considerados de forma conjunta, la dispensación de alendronato mas la asociación alendronato-colecalciferol alcanza las 6 DHD en el año 2011, cifra similar a la del alendronato en el año 2005).

## RESULTADOS

En resumen, entre los años 2002 y 2011, se observa un claro incremento en la venta de todos los grupos farmacológicos con excepción de los SERM y las calcitoninas.

### V.15.2 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

La figura 49 muestra la evolución de la DHD de los ISRS en Cantabria entre los años 2002 y 2011.

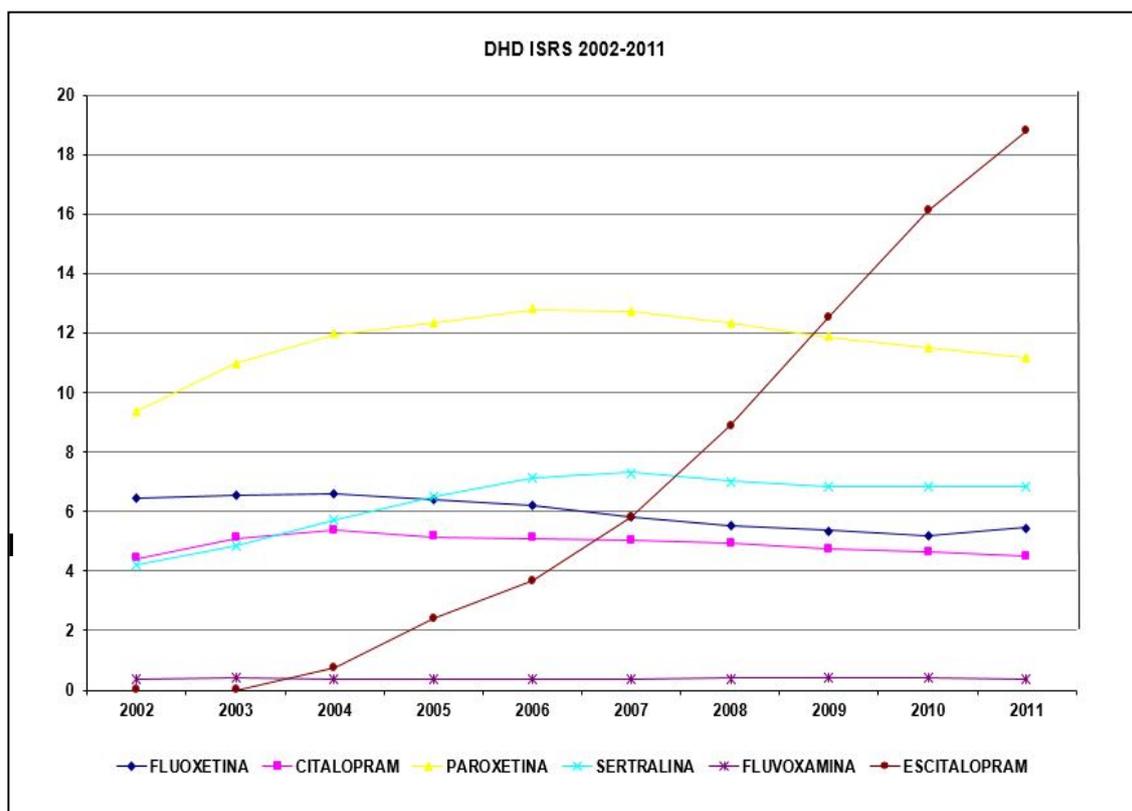


Figura 49.

## RESULTADOS

A partir del año 2003 se aprecia un aumento de la DHD de la sertralina, la paroxetina y el escitalopram, principalmente, destacando de forma clara el acusado ascenso en la dispensación de escitalopram (pasando de 0 DHD en el año 2002 a 19 DHD en el año 2011) seguido de la paroxetina y de la sertralina

### V.15.3 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

La figura 50 muestra la evolución de la DHD de los inhibidores de la bomba de protones en Cantabria entre los años 2002 y 2011. Destaca claramente el aumento en la dispensación de omeprazol que pasó de 30 DHD en el año 2002 a 100 DHD en el año 2011.

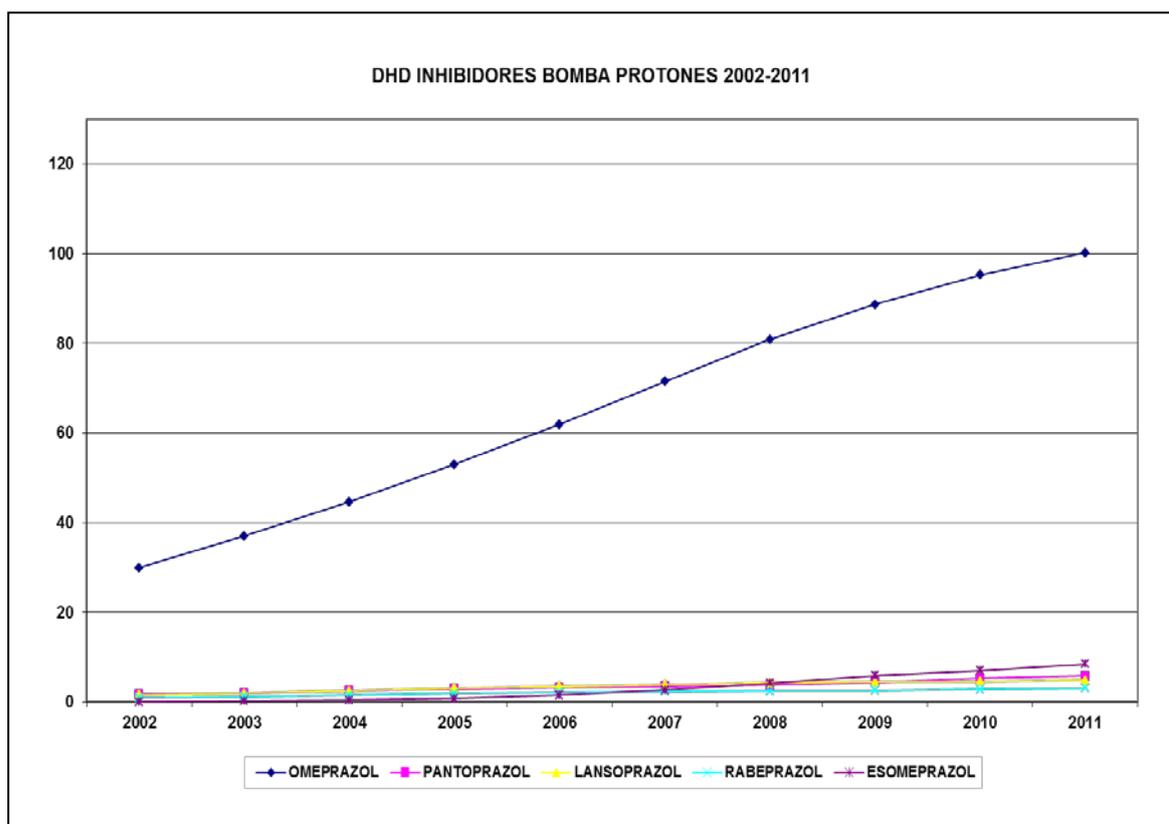


Figura 50.

## **VI. DISCUSIÓN**

### VI.1 GENERALIDADES

Como ya hemos comentado en la introducción, la fractura de cadera suscita un gran interés, tanto para el clínico como para las autoridades sanitarias, debido al amplio espectro de variables que en ella coexisten. La fractura de cadera constituye la manifestación más grave en la evolución de la enfermedad osteoporótica y suele aparecer en edades tardías de la vida. Por tanto, el análisis de este tipo de fractura puede ser de utilidad para estimar la capacidad preventiva del sistema sanitario y puede tener también interés como indicador del progresivo envejecimiento de la población de los países desarrollados. Por lo tanto, su abordaje debe realizarse considerando estos dos ámbitos de actuación: el sanitario y el demográfico.

El ámbito demográfico se basaría en el análisis estadístico sistematizado de los procesos que determinan las características de la población en estudio. En nuestro medio se trataría del estudio de las tasas de natalidad y morbi-mortalidad fundamentalmente.

El término "tendencia secular", como también hemos mencionado, es un concepto estadístico utilizado en el análisis de series temporales que muestra la evolución de una magnitud en el tiempo. En él, convergen todas las variables enumeradas anteriormente. En última instancia, estas variables son dependientes de las políticas adoptadas por las diferentes autoridades en materias de sanidad, educación y bienestar social, indicadoras del grado de desarrollo socio-sanitario de las poblaciones en los distintos períodos de tiempo considerados.

## DISCUSIÓN

Las diferencias encontradas en los patrones de la tendencia de la fractura de cadera en las distintas generaciones se pueden relacionar con los cambios demográficos de la población, con la exposición a diferentes factores de riesgo relacionados con la modificación de los hábitos de vida y con el resultado de las diferentes medidas adoptadas para minimizar el efecto de estas exposiciones. También pueden tener su origen en las condiciones presentes en el momento del nacimiento, así como durante los primeros años de vida de los sujetos analizados, factores estos últimos englobados en los denominados modelos "edad-período-cohorte".

Por otra parte, el nivel sanitario incluiría la actividad asistencial, tanto ambulatoria (en lo relativo a las actividades de prevención de la enfermedad osteoporótica) como la hospitalaria, una vez producida la fractura. El nivel extrahospitalario comprendería las actividades de rehabilitación y todas las medidas encaminadas a recuperar el mayor grado de autonomía e independencia del paciente.

### VI.2 CAMBIOS DEMOGRÁFICOS

La fractura de cadera en nuestra región no ha dejado de aumentar en los últimos 22 años. Como se ha señalado en el apartado de Resultados, tanto la población total de Cantabria, como el grupo de individuos mayores de 50 años, no ha dejado de aumentar durante el tiempo de estudio que abarca esta tesis. El mayor incremento, como es lógico, se contabiliza durante el período comprendido entre los años 1988 y 2010. En este intervalo, el incremento

## DISCUSIÓN

alcanzó el 40 % en el grupo de edad por encima de los 50 años, encontrándose cifras similares en ambos sexos.

En concreto, el aumento de alrededor del 50% observado en la incidencia cruda de la fractura de cadera ha tenido lugar principalmente a expensas de las mujeres, de forma similar a lo publicado por Sosa et al. (108). Al analizar las tasas ajustadas por edad, sin embargo, no hemos encontrado cambios a lo largo de los tres períodos de tiempo analizados, lo que indica que el incremento de la tasa cruda de fractura de cadera se relaciona con el envejecimiento poblacional, no identificándose de forma clara una tendencia secular en el aumento de la fractura de cadera. Estos resultados son similares a los encontrados por el trabajo más reciente publicado en Italia por Piscitelli et al. (100).

Este incremento en la tasa de incidencia cruda de la fractura de cadera ha supuesto un aumento del 3,5 % anual, cifra ligeramente superior al 1-3% encontrado en la mayoría de los países occidentales (Tabla 3). La tasa ajustada por 100.000 habitantes de 50 o más años de edad (347 en las mujeres y 101 en los varones) se sitúa en línea con la de países del centro y norte de Europa (Alemania, Reino Unido, Francia), ligeramente por encima de la de países del sur de Europa y de la cuenca mediterránea como Portugal e Italia, pero todavía lejos de las tasas registradas en la península escandinava.

El informe realizado por Kanis et al. (28) para el Grupo de trabajo de Epidemiología y Calidad de Vida de la International Osteoporosis Foundation (IOF), anteriormente mencionado, situaba geográficamente a la población

## DISCUSIÓN

femenina española como de riesgo intermedio de presentar una fractura de cadera y a la masculina como de riesgo bajo. De acuerdo con nuestras cifras, la población femenina mayor de 50 años de nuestra región pasaría a ocupar un lugar dentro del grupo de las áreas geográficas de riesgo alto de presentar una fractura de cadera y la población masculina se catalogaría como de riesgo intermedio (ANEXO 2).

Recientemente Azagra et al.(143) han encontrado tasas de incidencia en ambos sexos que igualmente sitúan a España dentro de las áreas geográficas de riesgo elevado de fractura de cadera, pero muy superiores a las nuestras. Atribuimos esta diferencia al hecho de que la edad de la población estudiada es mayor que la nuestra (> 65 años).

Es remarcable el hecho de que en el grupo de las mujeres menores de 70 años de la cohorte del año 2010, aparece un cambio de pendiente casi significativo ( $p=0,06$ ) que guarda relación con un aumento de la tasa de incidencia hasta los 70 años y un descenso a partir de esta edad. La interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela. Los múltiples factores que pueden explicar este hallazgo son descritos a continuación.

### VI.2.1. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

La incorporación al trabajo fuera del hogar y la adopción de estilos de vida anteriormente propios del vaón ha hecho que en los últimos años se haya generalizado, entre las mujeres, el consumo de tabaco y alcohol. Esta situación ha condicionado que, de forma similar a lo que sucede con los

varones, en la actualidad la primera causa de muerte entre las mujeres sean las enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, y también derivado del efecto del llamado “estilo de vida occidental” se ha extendido el uso de diferentes fármacos con efectos sobre el metabolismo óseo, predominantemente en las mujeres postmenopáusicas.

### VI.2.1.1 TABACO

A diferencia de lo que ocurre en los varones, la epidemia tabáquica en la población femenina aún no ha alcanzado su techo y se estima que no lo hará hasta bien entrado el siglo XXI. Aproximadamente el 22% de las mujeres en el mundo desarrollado, y el 9% en los países en vías de desarrollo, son fumadoras. Se espera que la prevalencia de consumo a nivel mundial en el sexo femenino alcance el 25% en el año 2025, momento en el que habrá 532 millones de fumadoras.

La evolución del consumo tabáquico no ha sido igual en todos los países. En la Europa anglosajona, al igual que en los EE.UU, las mujeres se iniciaron en el tabaquismo coincidiendo con el comienzo de la Segunda Guerra Mundial. La prevalencia del consumo de tabaco alcanzó cotas muy elevadas entre 1950 y 1960, llegando a fumar entre un 35 y un 40% de las mujeres. El hábito tabáquico en la Europa mediterránea es un fenómeno más reciente. Así, en España, la generalización del consumo de tabaco no se consolidó hasta finales de la década de los 60 e inicio de los años 70. Este hecho se traduce en que, en la actualidad, existen diferentes patrones epidemiológicos según la zona geográfica considerada.

## DISCUSIÓN

Es bien sabido que el tabaco aumenta el riesgo de presentar fracturas osteoporóticas. Varios metaanálisis han encontrado aumentos de hasta el 85 % (144,146) en el riesgo de aparición de fractura de cadera entre la población fumadora. Este hecho se ha relacionado con una disregulación entre la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis a expensas de un aumento de la resorción y un descenso de la formación ósea.

Los resultados del efecto de la nicotina en el hueso son dispares. Algunos estudios sugieren un efecto pro-osteogénico con dosis bajas de nicotina, similares a las alcanzadas en los casos de tabaquismo leve. Sin embargo, Trabajos más recientes encuentran una inhibición de la actividad osteoblástica, reflejada por un descenso de la osteocalcina, del propérido amino o carboxiterminal del procolágeno tipo I (P1NP) y de la fosfatasa alcalina, con dosis similares a las alcanzadas en casos de tabaquismo crónico moderado-alto (144).

Respecto al efecto del tabaco sobre la masa ósea, varios estudios han comparado los valores de DMO en mujeres fumadoras pre o postmenopáusicas. Krall et al. (145) hallaron una relación inversamente proporcional entre la DMO en radio y el número de paquetes/año consumidos. Posteriormente, Law et al. (146) encontraron que el riesgo de sufrir una fractura de cadera era mayor entre las mujeres postmenopáusicas que habían fumado que en aquellas que nunca lo habían hecho. En este trabajo, el tabaquismo, no produjo ningún descenso adicional de DMO de las mujeres premenopáusicas pero se asoció con un descenso del 0,2% de masa ósea anual, una vez alcanzada la menopausia, en comparación con las mujeres no

## DISCUSIÓN

fumadoras. Este efecto se ha relacionado con el efecto protector de los estrógenos en el hueso. De hecho, las mujeres fumadoras presentan menores niveles de estrógenos basales tanto en la etapa pre como postmenopáusica. La edad de la menopausia se adelanta, en promedio, unos 2 años respecto a las mujeres no fumadoras. En este contexto, es probable que el estado de hipoestrogenismo inducido por el tabaco, así como la pérdida temprana de la función ovárica, condicionen una mayor propensión a presentar fracturas osteoporóticas durante la menopausia.

Desde 1993 a 2012 el porcentaje de población fumadora ha disminuido de forma continuada en España, fundamentalmente a expensas de los varones. A partir del año 2003 se aprecia un ligero descenso entre las mujeres. En el año 2001 el porcentaje de fumadores era del 34,5% (42,1 % varones, 27,2 % mujeres), cifra que en el año 2006 se situaba en un 29,5% (35,3% varones, 23,9% mujeres). Esta disminución en la prevalencia ocurrió, entre los varones, en todos los grupos de edad mientras que entre las mujeres mayores de 45 años se produjo un aumento de la misma. En este año, la prevalencia del consumo de cigarrillos era mayor entre los varones que entre las mujeres en todos los grupos de edad, excepto en el de 16 a 24 años. El 29 % de las mujeres entre 16 y 24 años fumaba a diario y el grupo de edad con mayor porcentaje de fumadoras era el de 25 a 44 años (33,9%). En el año 2012 el 23,9 % de la población (27,9% en los varones y el 20,2% en las mujeres) fumaba a diario según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS). En esta ocasión, el 21 % de las mujeres entre 16 y 24 años fumaba a diario y el grupo de edad con mayor porcentaje de fumadoras fue el de 25-54 (28,8 %).

## DISCUSIÓN

La Encuesta de Salud en Cantabria del año 2011 publicada por el Observatorio de Salud Pública de Cantabria muestra, al igual que en el resto de España, un descenso continuado, similar en ambos sexos, en el porcentaje de población fumadora. El 23,9% de la población, el 27 % de los varones y el 21% de las mujeres, declaraba que fumaba a diario, frente al 31,3% que lo hacía en 2006. A pesar del descenso global del consumo de tabaco, Cantabria se encuentra entre las comunidades autónomas con mayor porcentaje de individuos considerados como grandes fumadores diarios (36,9%). Un 47,2% de los varones y un 24,7% de las mujeres fuma 20 o más cigarrillos/día.

Estas cifras muestran que aunque en descenso, el porcentaje de mujeres fumadoras en nuestro país y en nuestra comunidad es aún elevado, sobre todo durante etapas de la vida en las que el tabaco puede interferir en la adquisición del pico de masa ósea.

### VI.2.1.2 ALCOHOL

De forma similar al tabaco, durante las últimas décadas se ha generalizado el consumo de alcohol entre las mujeres.

Existe controversia sobre los efectos del alcohol en el hueso. Los sujetos consumidores de cantidades elevadas de alcohol presentan con frecuencia múltiples factores de comorbilidad que influyen en el metabolismo óseo.

## DISCUSIÓN

Actualmente se acepta la idea de que un consumo moderado de alcohol (entre 1 y 3 vasos al día) se asocia con un aumento de la DMO en mujeres postmenopáusicas, a diferencia de lo que sucede en los varones o en las mujeres premenopáusicas. El aumento de la DMO observado con este tipo de consumo puede relacionarse con una tasa de remodelado más baja dado que se han encontrado niveles de bajos de osteocalcina así como del telopéptido del colágeno tipo1 carboxilo terminal (CTX) y del telopéptido del colágeno tipo1 amino terminal (NTX). En el caso de un consumo excesivo de alcohol (100-200 g de alcohol/día) se ha observado, a largo plazo, un descenso en la DMO en los varones (antebrazo, columna vertebral, trocánter), pero no en las mujeres premenopáusicas, hecho que diferentes autores han relacionado con el efecto protector de los estrógenos (147,148).

Igualmente, varios estudios (149,150) han encontrado alteraciones en la microarquitectura ósea (disminución del grosor cortical, trabecular y de la tasa de aposición mineral). La mayoría de los trabajos apoyan un desacoplamiento entre la formación y la resorción ósea encontrándose una formación ósea disminuída y una resorción ósea aumentada.

El consumo crónico de alcohol da lugar a un estado de hipogonadismo en ambos sexos. En las mujeres, se han encontrado descensos del estradiol sérico, lo cual se ha relacionado con un aumento en la expresión del ligando del activador del receptor NF - kappa B (RANKL) y con una pérdida ósea acelerada (151). Sin embargo, cuando el consumo es moderado, aumenta la concentración de estradiol, tanto en las mujeres (152, 153) como en los

## DISCUSIÓN

varones (154), lo que podría explicar, al menos en parte, el aumento de la DMO observada en los bebedores moderados.

En cuanto al riesgo de fracturas, algunos autores han encontrado que el riesgo aumenta a partir de la ingesta de cuatro vasos diarios de vino (155).

En el año 2006, datos de la ENS en España, muestran que alrededor de un 56% de la población mayor de 16 años declaró haber consumido bebidas alcohólicas en las dos últimas semanas. Este porcentaje fue mayor en los varones (70 %) que en las mujeres (42%). En cuanto a la edad, mientras que en los varones el grupo con mayor porcentaje de consumidores de alcohol fue el de 45 a 64 años (73,6%), en las mujeres fue el de 25 a 44 años (47,1%). En relación a los datos publicados en la ENS en el año 2001, el porcentaje de bebedores, en el año 2006, aumentó ligeramente en ambos sexos.

Los datos de la ENS del año 2012 muestran un descenso en el consumo habitual de alcohol. Este consumo es doble en los varones (52,4% lo hace al menos una vez a la semana) que en las mujeres (25 %) si bien esta diferencia se reduce entre los sujetos jóvenes. En cuanto al consumo excesivo de alcohol el 7,3% de las mujeres presenta este tipo de patrón de consumo y el 5,6% lo realiza al menos una vez al mes.

En el año 2011 en Cantabria, el porcentaje de población que declara haber consumido bebidas alcohólicas durante las 2 últimas semanas se encuentra por encima de la media nacional (60,2%) e incluso supera la cifra correspondiente al año 2006 (52,3%). El 9,5 % de los varones y el 2,8 % de las mujeres presenta un patrón de consumo de alcohol excesivo. Este hecho se

## DISCUSIÓN

define por la ingesta consecutiva de cinco o más bebidas alcohólicas en los varones y de cuatro o más bebidas consecutivas en las mujeres, El 7,1 % de los jóvenes entre 15 a 34 años han consumido alcohol de forma intensiva de forma mensual y un 3,0% lo hace todas las semanas. Entre los varones el grupo de edad que con más frecuencia realiza este tipo de consumo es el de 35 a 64 años y entre las mujeres el de 15 a 34 años. Los efectos de este tipo de consumo en la fisiología ósea no se conocen con exactitud debido a la falta de datos relativos a los niveles de alcohol alcanzados en sangre.

En modelos experimentales se ha demostrado un deterioro de la microarquitectura ósea, un descenso de la DMO, un aumento de la resorción y una disminución de la formación ósea asociados a un consumo alto de OH (156) (157) (158) (159). La presencia de este tipo de consumo durante etapas tempranas de la vida puede conducir a la adquisición de un menor pico de masa ósea hecho que puede actuar como un factor de riesgo para la posterior aparición de fracturas por fragilidad.

### VI.2.1.3 DEPRESIÓN

Estudios clínicos y epidemiológicos, señalan que la depresión es un trastorno muy frecuente y en progresivo aumento. (160)

Se estima que la prevalencia anual de la depresión en la población general se sitúa entre el 4 y el 6%. (161) Extrapolando estos datos, el Comité para la prevención y tratamiento de la depresión estima que la prevalencia de depresión en España oscila entre 1.200.000 y 1.500.000 habitantes, es decir,

## DISCUSIÓN

aproximadamente el 10% de los adultos. Esta enfermedad afecta a las mujeres el doble que a los varones, hecho que se ha relacionado tanto con factores hormonales como psicosociales (162).

La asociación entre la depresión y la fractura osteoporótica se conoce desde finales de 1990. (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169). El paciente deprimido presenta una serie de características que podrían asociarse con un aumento de la tasa de fractura. El tabaquismo, el consumo de alcohol, la mala nutrición, un menor índice de masa corporal, la reducción de la actividad física (que disminuye la fuerza muscular y aumenta el riesgo de caídas), un estilo de vida sedentario, una menor exposición a la luz solar y unos niveles más bajos de vitamina D son los principales factores implicados hasta hace poco en el aumento del riesgo de presentar una fractura por fragilidad en estos pacientes.

Este aumento en el riesgo parece estar relacionado por un lado con un aumento de las caídas, y por otro lado, con una disminución en la DMO (170, 171). Estos hallazgos han sido confirmados por un reciente metaanálisis de 20 estudios sobre la relación entre la depresión y la osteoporosis, que encontró que los pacientes deprimidos tenían menor DMO en todas las localizaciones en comparación con los controles (columna, cuello femoral y fémur total), lo que es probable que aumentara el riesgo de fractura.

### VI.2.1.3.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Existe evidencia de que el empleo de fármacos antidepresivos influye en la aparición de fracturas. En la actualidad los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han desplazado a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores de la monoaminoxidasa en el tratamiento de esta enfermedad. El informe realizado por el grupo de trabajo de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), revisó la evidencia sobre el efecto de los antidepresivos en la masa ósea y su influencia en la aparición de fracturas. Este informe sugiere que el uso de ISRS se asocia con una disminución en la DMO y con un incremento de la pérdida ósea. Incluso se ha sugerido que el uso de estos fármacos puede ser tan perjudicial como los glucocorticoides sobre la pérdida de hueso (172). Más del 95% de la serotonina humana es sintetizada en el duodeno por las células enterocromafines. El resto se produce en el tronco cerebral. La serotonina de origen intestinal disminuye la formación de hueso al inhibir de forma directa la proliferación osteoblástica (173). La serotonina de origen central, por su efecto inhibitor del sistema nervioso simpático (regulador negativo de la masa ósea), promueve la formación ósea. El efecto neto de los ISRS es una inhibición de la formación ósea (174).

Richards et al. (175) realizaron un estudio de cohortes de base poblacional en Canadá que incluía 5.008 pacientes mayores de 50 años y encontraron que el consumo de ISRS se asociaba con una reducción significativa de la DMO en la cadera (4 %). En la columna lumbar se observó una reducción del 2,4% de la DMO, que no alcanzó significación estadística al

## DISCUSIÓN

compararse con la DMO de las personas no tratadas con ISRS. Otros estudios han confirmado estos hallazgos encontrando igualmente una disminución en la DMO en la cadera y en otras localizaciones (165) (176) (177)

Como hemos visto, en nuestra región, de forma similar a lo que sucede en los países occidentales, se ha disparado el consumo de ISRS en la última década, por lo que su papel en el metabolismo óseo ha podido influir en los resultados que hemos encontrado en el grupo de mujeres menores de 70 años ya comentados.

### VI.2.1.4 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Otro grupo farmacológico que se ha relacionado con un aumento en la incidencia de la fractura osteoporótica ha sido el de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (178) El uso de estos fármacos da lugar a un estado de hipoclorhidria que disminuye la solubilidad del calcio y produce una disminución de su absorción intestinal, si bien este hecho no ha sido confirmado por todos los autores. Aunque el aumento absoluto del riesgo de fractura parece pequeño, millones de personas consumen IBP en el mundo. Para tratar de esclarecer esta relación se han llevado a cabo estudios prospectivos (179, 180) que han confirmado un aumento del riesgo de presentar tanto fractura vertebral como no vertebral en ambos sexos.

En nuestro caso, al igual que sucedía con los ISRS, el consumo de este grupo farmacológico se ha generalizado en los últimos 10 años al igual que en el resto de países desarrollados. Por lo tanto el efecto del consumo de estas

sustancias sería extrapolable a nuestra población y es igualmente probable que de ellos se deriven parte de los resultados que hemos encontrado en esta tesis.

### VI.3 MODELOS EDAD-PERÍODO-COHORTE

Otra manera de interpretar la tendencia creciente de la fractura de cadera en el subgrupo de mujeres menores de 70 años encontrada en nuestra población consiste en el abordaje de esta cuestión a través de los modelos de edad-período-cohorta (EPC).

Las mujeres menores de 70 años incluidas en nuestra muestra en el año 2010 se corresponden con las nacidas durante los años 1940-1960, época conocida en nuestro país como el período de posguerra.

Frente a la situación social y económica existente durante el período de la Segunda República, la Guerra Civil española (1936-1939) supuso un importante retroceso en las condiciones socio-sanitarias del país. Un amplio sector de la población se quedó en la más absoluta pobreza, sin hogar y sin trabajo, hecho que generó un grave problema de desnutrición durante más de tres décadas. Este período se caracterizó por un marcado desabastecimiento de alimentos y de materias primas propiciado por el desmantelamiento de gran parte de las infraestructuras industriales del país y por el descenso de la mano de obra agrícola provocado por las bajas humanas originadas durante la contienda. Las enfermedades infecciosas, como diarreas infantiles, la malaria, la tuberculosis, el tifus y la difteria afectaron de forma masiva a la población.

## DISCUSIÓN

La fiebre tifoidea, que había sido un problema endémico, se recrudeció por las malas condiciones del agua de consumo humano (181).

Este panorama supuso un profundo impacto negativo en la salud de la población hecho que se refleja en el cambio del índice de mortalidad que pasó de un 14.5 por mil, durante la Segunda República (por debajo de la media europea) a un 19.2 por mil en 1938. Es de esperar que la precaria situación nutricional de las mujeres nacidas durante estos años, así como la de sus madres durante el período de gestación, al no haber podido realizar una alimentación sana y equilibrada y haber estado expuestas a un mayor número de enfermedades infecciosas, haya supuesto un déficit en la ingesta y en la absorción de calcio en la dieta. Este hecho puede haber conducido a un pico de masa ósea subóptimo y, por ende, una mayor predisposición a presentar fracturas de cadera alcanzada la etapa postmenopáusica. En este sentido estaríamos hablando de la posible existencia de un efecto de cohorte de nacimiento en las mujeres nacidas antes de 1960 en nuestra población, si bien no lo podemos afirmar claramente dado que no hemos analizado los datos con un modelo estadístico apropiado.

Es interesante resaltar aquí la posible relación entre los modelos EPC y los postulados de Barker. (182). Su hipótesis de la programación fetal o del origen fetal de la enfermedad, sugería que los cambios inducidos en el feto por la malnutrición intrauterina daban lugar a modificaciones permanentes en la estructura y fisiología fetales. Estos cambios, se expresarían en la edad adulta como una mayor predisposición a padecer enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y síndrome metabólico, estados

## DISCUSIÓN

derivados de un incremento en la resistencia a la insulina. Esta teoría establece una relación directa entre la dimensión estrictamente epidemiológica de las enfermedades crónicas con su fisiopatología, desde etapas muy tempranas del desarrollo. Lo que subyace, por lo tanto, es la interacción entre la genética del individuo y la influencia del entorno desde antes de su nacimiento. Así, si es posible establecer un paralelismo entre el origen fetal del aumento de la resistencia a la insulina con la tendencia a sufrir enfermedad cardiovascular en la edad adulta es posible realizarlo también con el origen fetal de la osteoporosis y la predisposición a presentar fracturas por fragilidad después de la menopausia.

El 40-80% de la DMO de un individuo viene determinada por factores genéticos (183, 184). Algunos trabajos sugieren que el pico de masa ósea puede ser el factor más importante implicado en el desarrollo de la osteoporosis. Hernández et al. (185) encuentran que aumentos del 10% en el pico de masa ósea retrasan el desarrollo de osteoporosis en 13 años, mientras cambios del 10 % en la edad de la menopausia retrasan la osteoporosis en aproximadamente 2 años. Durante el embarazo, el consumo de tabaco y alcohol, el grado de actividad física, los niveles de vitamina D, la ingesta de calcio, el peso corporal y el estrés materno influyen en el desarrollo del esqueleto fetal y en la masa ósea adquirida durante la infancia. De igual modo, el antecedente de un menor crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida se ha asociado con la presencia de huesos más finos y un mayor riesgo de fracturas en la edad adulta (186). Estos datos sugieren que los factores ambientales influyen en el proceso de adquisición de la masa ósea

durante las primeras fases de la vida, y por lo tanto en el riesgo de padecer osteoporosis y presentar fracturas en la edad adulta. Este hecho enlaza no sólo con la hipótesis de la programación fetal de Barker sino también con la teoría epigenética de la osteoporosis, tema que queda fuera del campo de investigación de esta tesis.

De lo anteriormente expuesto, sería lógico deducir que la mejoría en las condiciones sociales y nutricionales que han tenido lugar en nuestro país tras la posguerra hayan influido de forma positiva en la adquisición del pico de masa ósea lo que se traduzca en una menor predisposición a presentar fracturas osteoporóticas en las sucesivas cohortes de mujeres nacidas en España.

Por otro lado, el descenso en la tasa de incidencia de fractura de cadera encontrado en las mujeres mayores de 70 años puede ser explicado por el impacto de las campañas de prevención de la osteoporosis y del uso de los diferentes fármacos disponibles contra la osteoporosis. Esta situación se correspondería con un efecto de período.

### **VI.4 FRACTURAS CERVICALES/TROCANTÉRICAS**

Otro hallazgo que consideramos interesante de nuestro estudio se refiere a la proporción de fracturas cervicales-fracturas trocantéreas. Como ya hemos mencionado, entre 1988 y 2002 se produjo un incremento significativo en la incidencia de las fracturas cervicales del 72% y del 107%

## DISCUSIÓN

entre 1988 y 2010. Este incremento se observó tanto entre los varones como entre las mujeres.

En el caso de las fracturas trocantéreas también se observó un aumento en la población mayor de 50 años que se mantuvo al estratificar por sexo, pero de un orden menor al de las fracturas cervicales (41% y 56% en cada período). La fractura trocantérica se ha considerado como la fractura de cadera típica de la osteoporosis. De hecho, la proporción de fractura cervical/trocantérica es mayor en personas jóvenes (187). Dado el envejecimiento encontrado de nuestra población, lo esperable hubiera sido encontrar un aumento mayor de las fracturas trocantéricas. Es posible que la generalización del uso de los fármacos antiosteoporóticos haya disminuido la tendencia a sufrir la fractura más típicamente osteoporótica. Jaglal et al.(188) sugieren la posible relación entre el empleo de estos fármacos y un cambio en la epidemiología de la osteoporosis. Otro factor que puede influir en el aumento observado en la incidencia de las fracturas cervicales es la actividad física (49).

### VI.5 EJERCICIO FÍSICO

La realización de ejercicio físico, al disminuir la prevalencia de la osteoporosis, es probable que disminuya también el riesgo de aparición de la fractura osteoporótica típica. La proporción de personas mayores de 65 años que realiza ejercicio físico en España aumenta desde 1987. En este año, el 80% de las personas de edad avanzada no realizaba ninguna actividad física y

## DISCUSIÓN

el 20 % realizaba alguna actividad de forma esporádica. En el año 2001, el 45% de la población no realizaba ningún tipo de actividad física y esta cifra fue del 42% en el año 2012. En este sentido, nos parece remarcable señalar que la fractura cervical fue la encontrada con mayor frecuencia durante los meses de verano, tanto en los varones como en las mujeres, en los años 2002 y 2010 hecho que se puede relacionar con la mayor realización de ejercicio físico al aire libre y por lo tanto con la posibilidad de sufrir traumatismos de mayor energía y caer sobre superficies duras. Este hecho está de acuerdo con la encuesta epidemiológica llevada a cabo en Cantabria en el año 2006 por Llorca et al. (datos no publicados)(49).

### VI.6 ESTACIONALIDAD

Otro factor a tener en cuenta al considerar la incidencia de cada tipo de fractura de cadera es la estacionalidad y los factores asociados a ella. En 2002 se objetivó un patrón estacional entre los varones que no estaba presente en 1988 (49). Este patrón consistía en una tasa de fractura de cadera más elevada, considerando de forma conjunta las fracturas trocantéricas y las cervicales, durante los meses de verano e invierno en relación con la primavera y el otoño. El aumento invernal de las fracturas de cadera ha sido previamente descrito en la literatura (189). Este hecho se ha relacionado con una reducción de la luz diurna y la mayor frecuencia de placas de hielo en el pavimento, factores que favorecerían la aparición de las caídas.

## DISCUSIÓN

Por otro lado, el pico durante los meses de verano podría estar relacionado con un aumento en la actividad física debido a la mayor exposición al aire libre en esta época del año. Este hecho es más marcado entre la población masculina dado que practican actividades deportivas más frecuentemente que las mujeres. Además, puede valer la pena señalar que el verano fue la única temporada en la que el número absoluto de fracturas cervicales fue mayor que el número absoluto de fracturas trocantéricas.

No hemos encontrado ningún tipo de patrón estacional en la cohorte correspondiente al año 2010. Al igual que en año 2002, las fracturas cervicales fueron más frecuentes durante el verano, tanto en los varones como en las mujeres, pero no se alcanzó el rango de significación estadística hecho que probablemente se relaciona con la mayor permanencia en espacios abiertos y la mayor probabilidad de caer sobre superficies duras.

### V.7 TALLA

Otro factor que puede estar relacionado con el aumento de las fracturas cervicales mencionado es el aumento observado por Llorca et al. en la media de la altura en la población mayor de 65 años en Cantabria, que pasó de 161,4 cm en 1987 a 163,5 cm en 2001, lo que determinaría la existencia de un eje femoral más largo, y por lo tanto, una mayor tendencia a presentar fracturas del cuello femoral.

### VI.8 VARIABLES RELACIONADAS CON EL ÁMBITO ASISTENCIAL

#### VI.8.1 ESTANCIA MEDIA

Al igual que los datos publicados en el Informe del Ministerio de Sanidad y Política Social relativo a la atención de la fractura de cadera en España, citado anteriormente, también hemos observado una tendencia a la reducción en la duración de la estancia hospitalaria postquirúrgica. En nuestro centro, la duración del ingreso tras la fractura de cadera se redujo en aproximadamente 5 días, cifra similar a la encontrada por el grupo de Sosa et al. (108). La mediana de hospitalización fue inferior a la registrada en dicho informe relativa al año 2008 (10 días versus 13 días) en España. Atribuimos este descenso a las mejoras tanto en las técnicas anestésicas como quirúrgicas así como a la coordinación entre los distintos niveles asistenciales que en la actualidad apuestan por las altas precoces, teniendo lugar el proceso de convalecencia y rehabilitación funcional en centros de media-larga estancia o, cuando es posible, en el domicilio del paciente acudiendo de forma programada a centros de rehabilitación.

#### VI.8.2 MORTALIDAD

Como hemos mostrado en la sección "Resultados", la mortalidad global perioperatoria encontrada en nuestro trabajo se sitúa en valores en torno al 6 %, en los tres periodos de estudio, cifra similar a lo publicado en otros países del mundo (69, 93, 115) y a la encontrada en estudios realizados en España con anterioridad (120). Por sexo, la mortalidad en los varones,

## DISCUSIÓN

excepto la encontrada el tercer mes tras la cirugía, duplica la mortalidad encontrada en la población femenina.

Numerosos estudios ratifican que la mortalidad después de una fractura de cadera es sustancialmente mayor entre los varones que entre las mujeres. El informe elaborado en el año 2010 por el Instituto de Información Sanitaria, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Política social, relativo a la atención a la fractura de cadera en España, informó sobre el hecho de que mortalidad hospitalaria de los varones duplica a la de las mujeres (8,9 vs. 4,8%). La tasa de mortalidad hospitalaria asociada a este tipo de fractura osciló entre el 4,71% en el año 1997 y el 5,5% en el año 2008. La mortalidad entre los varones fue durante todo el periodo superior a la de las mujeres, con un riesgo 1,7 veces mayor de fallecer a consecuencia de este tipo de fractura. Igualmente, la mortalidad al año de la fractura de cadera en los varones también duplica a la de las mujeres (32-62%, frente a 17-29%).

No se conocen con exactitud las razones de este mayor riesgo de mortalidad entre los varones. Magaziner et al. (190) lo atribuyeron a que este grupo de población podría sufrir caídas más graves, presentar un mayor número de comorbilidades o un menor apoyo social. Sin embargo, múltiples trabajos han demostrado que, cuando se ajusta por el número de comorbilidades y otros potenciales factores de confusión, la mortalidad sigue siendo mayor entre los pacientes de sexo masculino (191, 192).

Además del género, otros factores que se han relacionado con un exceso de mortalidad es la edad avanzada (por encima de los 85 años), el tratamiento no quirúrgico de la fractura de cadera y/o su demora, la

presencia concomitante de enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas, la fractura trocantérea, y el antecedente de demencia.

### VI.8.3 MORBILIDAD

En nuestra serie de pacientes relativa al año 2010, el porcentaje global de complicaciones ascendió a un 16 %, cifra acorde con los valores comunicados por diversos autores que la sitúan en torno a un 15-30% (189, 193).

Al igual que sucedía con la mortalidad, la aparición de complicaciones es más frecuente en el caso de los varones que en el caso de las mujeres y las razones son en esencia las mismas (mayor número de comorbilidades, menor apoyo socio-familiar...). Durante el periodo postoperatorio, en los varones de nuestra serie, predominan las complicaciones cardiovasculares, principalmente la insuficiencia cardíaca y las arritmias, de forma similar a lo publicado en la literatura. Sin embargo, a diferencia de lo comunicado por otros autores, no hemos observado un predominio de las complicaciones respiratorias en forma de neumonía ni de tromboembolismo pulmonar (TEP) (120). De hecho, ninguno de los pacientes varones presentó un episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) durante el período postoperatorio lo que puede estar en relación con la generalización de la profilaxis antitrombótica.

En el caso de las mujeres, las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario, seguidas de la insuficiencia cardíaca y de la

## DISCUSIÓN

infección respiratoria. En este grupo, a diferencia de el de los varones, si se observaron casos de ETEV pero en muy escaso número (n=2).

Nos parece interesante remarcar el bajo porcentaje de casos de delirium registrados en ambos sexos en nuestra serie, un 9% en los varones y un 7 % en las mujeres, muy por debajo del comunicado por otros autores (30-50%) (194, 195). Es importante recordar que tanto la frecuencia como el tipo de comorbilidad varía de forma sustancial entre los distintos trabajos especialmente en los casos de complicaciones “leves” publicados (estreñimiento, anemización, delirium) (189, 193) ya que es muy irregular el registro que se hace de las mismas en las historias clínicas.

### VI.8.4 FÁRMACOS ANTIOSTEOPORÓTICOS

El papel exacto que juegan los bisfosfonatos en la reducción de las tasas de fractura no está claro y es una cuestión que sigue suscitando un gran debate. Por un lado, la utilización de la DHD de los bisfosfonatos como instrumento de medición de la utilización de estos fármacos no refleja necesariamente la dosis de bisfosfonatos consumidos, ya que no tiene en cuenta el grado de cumplimiento terapéutico. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, aunque el hecho de que la reducción de las tasas de fractura ocurra principalmente en las mujeres sugiere una relación causa-efecto. Es decir, este grupo de población, al presentar un riesgo mayor de fractura de cadera, es más propenso a tomar medidas preventivas como la modificación

## DISCUSIÓN

de sus patrones de conducta (alimentación, ejercicio físico...) y a realizar modificaciones en su entorno destinadas a evitar su aparición.

Martín Arias et al. (196), a partir de los datos registrados en el CMBD, analizaron las cifras proporcionados por el Ministerio de Sanidad y Política Social sobre el consumo de bisfosfonatos en España durante los años 2002 y 2008 y los relacionaron con el número estimado de fracturas de cadera en ese período. En dicho intervalo, las recetas dispensadas de bisfosfonatos en España aumentaron de 3,28 a 17,66 DDD/1.000 habitantes por día. Igualmente, la tasa cruda de fractura de cadera aumentó de 2,85 a 3,02 casos por 1.000 habitantes en los mayores de 50 años. En cuanto a las tasas estandarizadas por edad, las cifras se redujeron desde el 2,85 hasta el 2,79 por 1.000 habitantes. Por sexo, en los varones se produjo un ligero incremento (1,45-1,48), mientras que en las mujeres, la tasa se redujo significativamente desde 4,00 hasta 3,91.

En Cantabria, como ya hemos mencionado, entre los años 2002 y 2011, se observa un claro incremento tanto en la dispensación de las asociaciones de calcio y vitamina D como de bisfosfonatos, en un orden similar a lo encontrado por Martín Arias et al.

## **VII. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. El número absoluto de fracturas de cadera aumentó de forma progresiva y significativa en la Comunidad de Cantabria a lo largo del tiempo total del estudio.
2. No se observaron, sin embargo, cambios significativos al ajustar estas cifras por la edad.
3. Durante los años 1988 y 2010 se observó una tendencia creciente en la tasa de incidencia de fractura de cadera en las mujeres menores de 70 años, mientras que en las mayores de esta edad la tendencia fue decreciente.
4. En el primer período de estudio (1988-2002) las curvas de incidencia de la fractura de cadera no mostraron diferencias significativas en ningún sexo. Sin embargo, entre el año 2002 y el 2010, el análisis de las pendientes de las curvas de la población femenina mayor de 50 años mostró una tendencia decreciente en la tasa de fractura de cadera que rozó la significación estadística ( $p=0,07$ ).
5. Entre 2002 y 2010 se evidenció un aumento en el RR de fractura de cadera en la población femenina comprendida entre los 50 y los 69 años, que rozó la significación estadística (RR: 1,83;  $p=0,06$ ). Este incremento podría relacionarse, al menos en parte, con el estado nutricional y las condiciones higiénico-sanitarias de este grupo de población en etapas tempranas del desarrollo (efecto de cohorte).
6. La fractura trocantérica fue el tipo de fractura de cadera más frecuente en los tres periodos analizados, tanto en los varones como en las mujeres,

## CONCLUSIONES

aunque el aumento de la incidencia fue mayor en el caso de las fracturas cervicales.

7. El aumento global de la incidencia de la fractura de cadera fue similar en las áreas rurales y urbanas. No hubo diferencias significativas según el sexo.

8. No se encontraron diferencias significativas en el número absoluto de fracturas por estación ni por sexo, en el último periodo del estudio (2002-2010).

9. No hemos observado diferencias significativas en el lado de la fractura en ninguno de los tres periodos evaluados, ni analizado de forma global ni estratificado por el sexo y la edad.

10. La estancia media hospitalaria se redujo en casi cinco días a lo largo de todo el periodo del estudio.

11. Cerca del 95% de los pacientes de la cohorte del año 2010 fueron intervenidos quirúrgicamente, algo más del 15% sufrieron algún tipo de complicación, mientras que cerca del 75% de los pacientes fueron capaces de retornar a su propio domicilio una vez concluido el período de hospitalización.

12. Entre el año 2002 y el 2011 se observa un claro incremento en la dispensación de todos los grupos farmacológicos antiosteoporóticos, con excepción de los SERMs y la calcitonina. Cabe por tanto la posibilidad de que la tendencia en el descenso de la fractura de cadera observada entre los años 2002 y 2010 en las mujeres mayores de 70 años pueda guardar relación con el aumento en la dispensación de estos fármacos (efecto de periodo).

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kamioka H, Honjo T, Takano-Yamamoto T. A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. *Bone* 2001;28:145-9.
- (2) Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002;17:2068-79.
- (3) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001;285: 785-95.
- (4) Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 26:1-8.
- (5) Gluer CC. Quantitative computed tomography in children and adults. En: Rosen CJ ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8<sup>th</sup> Ed. American Society for Bone and Mineral Research. Oxford. Wiley-Blackwell 2013; 31: 264-276.
- (6) Reeve J, Loveridge N. The fragile elderly hip: mechanisms associated with age-related loss of strength and toughness. *Bone* 2014;61:138-48.

## BIBLIOGRAFÍA

- (7) Kanis JA. FRAX: Assessment of fracture risk. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th Ed. American Society for Bone and Mineral Research. Oxford. Wiley-Blackwell 2013; 34: 289-296.
- (8) World Health Organization. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994: 1-129.
- (9) González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 2):S5-S17.
- (10) Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol 2011;6:121-45.
- (11) Kobayashi Y. Regulation of osteoclast differentiation by Wnt signals. Clin Calcium 2013;23:831-8.
- (12) Yadav VK, Ducey P. Lrp5 and bone formation: A serotonin-dependent pathway. Ann N Y Acad Sci 2010;1192:103-9.
- (13) Riancho JA, Hernandez JL. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. Pharmacogenomics 2012;13:815-29.
- (14) Introducción a la Traumatología y la Cirugía Ortopédica. Luis Munuera Martínez, S.A. MCGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, 1996.

## BIBLIOGRAFÍA

- (15) Garden RS. Reduction and fixation of subcapital fractures of the femur. *Orthop Clin North Am* 1974;5:683-712.
- (16) Fracture and dislocation compendium. Orthopaedic Trauma Association Committee for Coding and Classification. *J Orthop Trauma* 1996;10 Suppl 1:v-154.
- (17) 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.
- (18) Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24:1161-8.
- (19) Yin H, Shi ZG, Yu YS, Hu J, Wang R, Luan ZP, et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2012;674:200-6.
- (20) Gregory JS, Aspden RM. Femoral geometry as a risk factor for osteoporotic hip fracture in men and women. *Med Eng Phys* 2008;30:1275-86.

## BIBLIOGRAFÍA

- (21) Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:936-42.
- (22) Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, Ceccarelli E, Gennari L, Bader R, et al. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in post-menopausal women. *Eur J Intern Med* 2010;21:301-5.
- (23) Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2014;25:1099-105.
- (24) Gardner MJ, Osmond C. Interpretation of disease time trends: is cancer on the increase? A simple cohort technique and its relationship to more advanced models. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:274-8.
- (25) Decarli A, La VC. Cancer mortality in Italy, 1980. *Tumori* 1986;72:231-40.
- (26) Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 1991;12:425-57.

## BIBLIOGRAFÍA

- (27) Cooper C, Campion G, Melton LJ, III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
- (28) Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
- (29) Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
- (30) Johnell O, Borgstrom F, Jonsson B, Kanis J. Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporos Int* 2007;18:333-7.
- (31) Zain Elabdien BS, Olerud S, Karlstrom G, Smedby B. Rising incidence of hip fracture in Uppsala, 1965-1980. *Acta Orthop Scand* 1984;55:284-9.
- (32) Rogmark C, Sernbo I, Johnell O, Nilsson JA. Incidence of hip fractures in Malmo, Sweden, 1992-1995. A trend-break. *Acta Orthop Scand* 1999;70:19-22.
- (33) Kaastad TS, Meyer HE, Falch JA. Incidence of hip fracture in Oslo, Norway: differences within the city. *Bone* 1998;22:175-8.

## BIBLIOGRAFÍA

- (34) Giversen IM. Time trends of age-adjusted incidence rates of first hip fractures: a register-based study among older people in Viborg County, Denmark, 1987-1997. *Osteoporos Int* 2006;17:552-64.
- (35) Abrahamsen B, Vestergaard P. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997-2006. *Osteoporos Int* 2010;21:373-80.
- (36) Lonroos E, Kautiainen H, Karppi P, Huusko T, Hartikainen S, Kiviranta I, et al. Increased incidence of hip fractures. A population based-study in Finland. *Bone* 2006;39:623-7.
- (37) Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet* 1999 Mar 6;353:802-5.
- (38) Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836-8.
- (39) Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int* 2011;22:797-801.
- (40) Spector TD, Cooper C, Lewis AF. Trends in admissions for hip fracture in England and Wales, 1968-85. *BMJ* 1990;300:1173-4.

## BIBLIOGRAFÍA

- (41) Balasegaram S, Majeed A, Fitz-Clarence H. Trends in hospital admissions for fractures of the hip and femur in England, 1989-1990 to 1997-1998. *J Public Health Med* 2001;23:11-7.
- (42) Evans JG, Seagroatt V, Goldacre MJ. Secular trends in proximal femoral fracture, Oxford record linkage study area and England 1968-86. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:424-9.
- (43) Boereboom FT, de Groot RR, Raymakers JA, Duursma SA. The incidence of hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1991;38:51-8.
- (44) Goettsch WG, de Jong RB, Kramarz P, Herings RM. Developments of the incidence of osteoporosis in The Netherlands: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:166-72.
- (45) Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1139-45.
- (46) Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone* 2007;40:1284-9.
- (47) Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr* 2008;8:35.

## BIBLIOGRAFÍA

- (48) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, et al. Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend. *Osteoporos Int* 2011;22:685-92.
- (49) Hernandez JL, Olmos JM, Alonso MA, Gonzalez-Fernandez CR, Martinez J, Pajaron M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.
- (50) Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
- (51) Melton LJ, III, Therneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998;8:68-74.
- (52) Melton LJ, III, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 2009;20:687-94.
- (53) Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002;92:858-62.
- (54) Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.

## BIBLIOGRAFÍA

- (55) Jaglal SB, Sherry PG, Schatzker J. The impact and consequences of hip fracture in Ontario. *Can J Surg* 1996;39:105-11.
- (56) Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 2005;20:898-905.
- (57) Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;302:883-9.
- (58) Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:532-6.
- (59) Rockwood PR, Horne JG, Cryer C. Hip fractures: a future epidemic? *J Orthop Trauma* 1990;4:388-93.
- (60) Fielden J, Purdie G, Horne G, Devane P. Hip fracture incidence in New Zealand, revisited. *N Z Med J* 2001;114:154-6.
- (61) Lau EM, Cooper C, Fung H, Lam D, Tsang KK. Hip fracture in Hong Kong over the last decade: a comparison with the UK. *J Public Health Med* 1999;21:249-50.
- (62) Koh LK, Saw SM, Lee JJ, Leong KH, Lee J. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporos Int* 2001;12:311-8.

## BIBLIOGRAFÍA

- (63) Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22:1277-88.
- (64) Melton LJ, III, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:57-64.
- (65) Melton LJ, III, Therneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998;8:68-74.
- (66) Cullen MW, Gullerud RE, Larson DR, Melton LJ III, Huddleston JM. Impact of heart failure on hip fracture outcomes: a population-based study. *J Hosp Med.* 2011;6:507-12.
- (67) Melton LJ, III, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 2009;20:687-94.
- (68) Bacon WE. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: age and sex differences. *J Aging Health* 1996;8:538-53.
- (69) Brauer CA, Coca-Perrailon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009 Oct 14;302(14):1573-9.
- (70) Jean S, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Brown JP, et al. Trends in hip fracture rates in Canada: An age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2013;28:1283-9

## BIBLIOGRAFÍA

- (71) Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos* 2013;8:135.
- (72) Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:667-75.
- (73) Lau EM, Cooper C, Wickham C, Donnan S, Barker DJ. Hip fracture in Hong Kong and Britain. *Int J Epidemiol* 1990;19:1119-21.
- (74) Lau EM, Donnan SP. Falls and hip fracture in Hong Kong Chinese. *Public Health* 1990;104:117-21.
- (75) Lau EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. The oriental perspective in a world context. *Clin Orthop Relat Res* 1996;65-74.
- (76) Lau EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. The oriental perspective in a world context. *Clin Orthop Relat Res* 1996:65-74.
- (77) Chan HH, Lau EM, Woo J, Lin F, Sham A, Leung PC. Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int* 1996;6:228-32.
- (78) Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 2009;4:71-7.

## BIBLIOGRAFÍA

- (79) Orimo H, Hashimoto T, Sakata K, Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T. Trends in the incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997: the third nationwide survey. *J Bone Miner Metab* 2000;18:126-31.
- (80) Stephenson S, Langley J, Campbell J, Gillespie W. Upward trends in the incidence of neck of femur fractures in the elderly. *N Z Med J* 2003;116:U665.
- (81) Lau EM. Admission rates for hip fracture in Australia in the last decade. The New South Wales scene in a world perspective. *Med J Aust* 1993;158:604-6.
- (82) Lord SR. Hip fractures: changing patterns in hospital bed use in NSW between 1979 and 1990. *Aust N Z J Surg* 1993;63:352-5.
- (83) Fisher AA. Trends in hip fracture epidemiology in Australia: Possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone*. 2009;45:246-53.
- (84) Crisp A, Dixon T, Jones G, Cumming RG, Laslett LL, Bhatia K, et al. Declining incidence of osteoporotic hip fracture in Australia. *Arch Osteoporos* 2012;7:179-85.
- (85) El MA, Ngbanda AR, Bensaoud N, Bensaoud M, Rezqi A, Tazi MA. Age-adjusted incidence rates of hip fractures between 2006 and 2009 in Rabat, Morocco. *Osteoporos Int* 2013;24:1267-73.
- (86) Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int* 2003;14:301-5.

## BIBLIOGRAFÍA

- (87) Kaur M, Godber IM, Lawson N, Baker PN, Pearson D, Hosking DJ. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2003;40:508-13.
- (88) Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003;32:449-54.
- (89) Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:105-18.
- (90) Sernbo I, Gullberg B, Johnell O. Hip fracture in Malmo over three decades. *Bone* 1993;14 Suppl 1:S19-S22.
- (91) Rosengren BE, Ahlborg HG, Mellstrom D, Nilsson JA, Bjork J, Karlsson MK. Secular trends in Swedish hip fractures 1987-2002: birth cohort and period effects. *Epidemiology* 2012;23:623-30.
- (92) Omsland TK et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates. A NOREPOS study. *Eur J Epidemiol* (2012) 27:807-814.
- (93) Wu TY, Jen MH, Bottle A, Liaw CK, Aylin P, Majeed A. Admission rates and in-hospital mortality for hip fractures in England 1998 to 2009: time trends study. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:284-91.
- (94) Pentek M, Horvath C, Boncz I, Falusi Z, Toth E, Sebestyen A, et al. Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary

## BIBLIOGRAFÍA

- from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int* 2008;19:243-9.
- (95) Lyritis GP. Epidemiology of hip fracture: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 1996;6 Suppl 3:11-5.
- (96) Agnusdei D, Camporeale A, Gerardi D, Rossi S, Bocchi L, Gennari C. Trends in the incidence of hip fracture in Siena, Italy, from 1980 to 1991. *Bone* 1993;14 Suppl 1:S31-S34.
- (97) Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camboa P, Angeli A, Guida G, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 2005;57:97-102.
- (98) Piscitelli P, Brandi ML, Tarantino U, Baggiani A, Distante A, Muratore M, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo* 2010;62:113-8.
- (99) Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, Marinelli A, Gimigliano A, Marinelli P, et al. Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. *Osteoporos Int* 2010;21:1323-30.
- (100) Piscitelli P, Feola M, Rao C, Celi M, Gasbarra E, Neglia C, et al. Ten years of hip fractures in Italy: For the first time a decreasing trend in elderly women. *World J Orthop* 2014;5:386-91.

## BIBLIOGRAFÍA

- (101) Diez A, Puig J, Martínez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.
- (102) Cucurull J, Puig J, Nogues X et al. Fractura femoral osteoporótica en Barcelona. Cambios de incidencia. *Rev Esp Enf Metab óseas* 1992; 1 (supl A): 36.
- (103) Altadill A, Gómez C, Virgós MJ et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)* 1995;105: 281-286.
- (104) Ferrandez L, Hernandez J, Gonzalez-Orus A, Devesa F, Ceinos M. Hip fracture in the elderly in Spain. Incidence 1977-88 in the province of Salamanca. *Acta Orthop Scand* 1992;63:386-8.
- (105) Blanco J.F. et al. Incidence of hip fractures in Salamanca, Spain. Period: 1994-2002. *Arch Osteoporos* (2006) 1:7-12.
- (106) 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.
- (107) Vega Rodríguez N et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013 5;1:30-35.
- (108) Sosa M, Saavedra P, de Tejada MJ, Navarro M, Cabrera D, Melton LJ, III. Trends in the incidence of hip fracture in Gran Canaria,

## BIBLIOGRAFÍA

- Canary Islands, Spain: 2007-2011 versus 1989-1993. *Osteoporos Int* 2015;9.
- (109) Serra JA, Garrido G, Vidan M, Maranon E, Branas F, Ortiz J. Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain. *An Med Interna* 2002;19:389-95.
- (110) Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
- (111) Alvarez-Nebreda ML, Jimenez AB, Rodriguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
- (112) Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int* 2015;9.
- (113) Olmos JM, Martinez J, Garcia J, Matorras P, Moreno JJ, Gonzalez-Macias J. Incidence of hip fractures in Cantabria. *Med Clin (Barc)* 1992;99:729-31.
- (114) Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:721-32.

## BIBLIOGRAFÍA

- (115) Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury* 2008;39:1157-63.
- (116) Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999;10:73-8.
- (117) Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991;105:443-6.
- (118) Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 1995;310:904-8.
- (119) Kanis JA, Oden A, Johnell O, De LC, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73.
- (120) Gonzalez-Montalvo JI, Alarcon T, Hormigo Sanchez AI. Why do hip fracture patients die?. *Med Clin (Barc)* 2011;137:355-60.
- (121) Empana JP, Dargent-Molina P, Breart G. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:685-90.
- (122) Hindmarsh DM, Hayen A, Finch CF, Close JC. Relative survival after hospitalisation for hip fracture in older people in New South Wales, Australia. *Osteoporos Int* 2009;20:221-9.

## BIBLIOGRAFÍA

- (123) Johnston AT, Barnsdale L, Smith R, Duncan K, Hutchison JD. Change in long-term mortality associated with fractures of the hip: evidence from the scottish hip fracture audit. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:989-93.
- (124) Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:111-7.
- (125) Finnes TE, Meyer HE, Falch JA, Medhus AW, Wentzel-Larsen T, Lofthus CM. Secular reduction of excess mortality in hip fracture patients >85 years. *BMC Geriatr* 2013;13:25.
- (126) Petersen MB, Jorgensen HL, Hansen K, Duus BR. Factors affecting postoperative mortality of patients with displaced femoral neck fracture. *Injury* 2006;37:705-11.
- (127) McLeod K, Brodie MP, Fahey PP, Gray RA. Long-term survival of surgically treated hip fracture in an Australian regional hospital. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:749-55.
- (128) Management of Hip Fracture in Older People. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf>.

## BIBLIOGRAFÍA

- (129) New Zealand Guidelines Group. Acute management and immediate rehabilitation after hip fracture amongst people aged 65 years and over. Best Practice Evidence-based Guideline. 2003. Disponible en: [www.nzgg.org.nz/guidelines](http://www.nzgg.org.nz/guidelines)
- (130) The British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. London, september 2007. Disponible en: <http://www.boa.ac.uk/site/show/publications>.
- (131) Avellana Zaragoza JA, Fernández Portal L. Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Anciano afecto de fractura de cadera. Barcelona: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Elsevier Doyma; 2007
- (132) Novack V, Jotkowitz A, Etzion O, Porath A. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:170-6.
- (133) Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 2005;16:729-36.
- (134) 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 fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:494-500.

## BIBLIOGRAFÍA

- (135) Formiga F, Lopez-Soto A, Sacanella E, Coscojuela A, Suso S, Pujol R. Mortality and morbidity in nonagenarian patients following hip fracture surgery. *Gerontology* 2003;49:41-5.
- (136) Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004;195-200.
- (137) Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997 Aug 18;103(2A):12S-7S.
- (138) Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM, Jr. Decline in physical function following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:861-6.
- (139) Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59-155.
- (140) Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
- (141) Cheng SY, Levy AR, Lefavre KA, Guy P, Kuramoto L, Sobolev B. Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporos Int* 2011;22:2575-86.

## BIBLIOGRAFÍA

- (142) Sibai AM, Nasser W, Ammar W, Khalife MJ, Harb H, Fuleihan G. Hip fracture incidence in Lebanon: a national registry-based study with reference to standardized rates worldwide. *Osteoporos Int* 2011;22:2499-506.
- (143) Azagra R, Lopez-Exposito F, Martin-Sanchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267-74.
- (144) Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab* 2009;27:555-61.
- (145) Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:331-8.
- (146) Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841-6.
- (147) Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Kurz M, Fleischhacker WW. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 33:375-381. 23.
- (148) Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in

## BIBLIOGRAFÍA

- elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-720.
- (149) De Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, Kuntz D, Miravet L, Ryckewaert A. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop Relat Res* 1983;107-115.
- (150) Schnitzler CM, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. *S Afr Med J* 1984;66:730-734
- (151) Ronis MJ, Wands JR, Badger TM, de la Monte SM, Lang CH, Calissendorff J. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1269-85.
- (152) Chen JR, Lazarenko OP, Haley RL, Blackburn ML, Badger TM, Ronis MJ. Ethanol impairs estrogen receptor signaling resulting in accelerated activation of senescence pathways, whereas estradiol attenuates the effects of ethanol in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2009;24:221-30.
- (153) Jugdaohsingh R, O'Connell MA, Sripanyakorn S, Powell JJ. Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2006;65:291-310.

## BIBLIOGRAFÍA

- (154) Venkat KK, Arora MM, Singh P, Desai M, Khatkhatay I. Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone* 2009;45:449-54.
- (155) 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.
- (156) Callaci JJ, Himes R, Lauing K, Wezeman FH, Brownson K Binge alcohol-induced bone damage is accompanied by differential expression of bone remodeling-related genes in rat vertebral bone. *Calcif Tissue Int* 2009;84:474-484.
- (157) Sampson HW, Gallager S, Lange J, Chondra W, Hogan HA. Binge drinking and bone metabolism in a young actively growing rat model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 23;1228-1231.
- (158) Callaci JJ, Juknelis D, Patwardhan A, Sartori M, Frost N, Wezeman FH. The effects of binge alcohol exposure on bone resorption and biomechanical and structural properties are offset by concurrent bisphosphonate treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:182-191

## BIBLIOGRAFÍA

- (159) Wezeman FH, Juknelis D, Himes R, Callaci JJ. Vitamin D and ibandronate prevent cancellous bone loss associated with binge alcohol treatment in male rats. *Bone* 2007;41:639-645.
- (160) The conference established a Mental Health Declaration for Europe and a Mental Health Action Plan for Europe, both for the WHO European Region. <http://euro.who.int/mentalhealth2005>.
- (161) Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
- (162) Sex differences in mood disorders: perspectives from humans and rodent models. Seney ML, Sibille E. *Biol Sex Differ*. 2014 7;5:17.
- (163) Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML, Bruyère O, Compston J, Ducy P, Ferrari S, Harvey NC, Kanis JA, Karsenty G, Laslop A, Rabenda V, Vestergaard P. *Bone*. 2012;51:606-13.
- (164) Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:484-90.
- (165) Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:824-31.

## BIBLIOGRAFÍA

- (166) Wong SY, Lau EM, Lynn H, et al. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr. Os (Hong Kong). *Osteoporos Int* 2005;16:610-5.
- (167) Konstantynowicz J, Kadziela-Olech H, Kaczmarek M, et al. Depression in anorexia nervosa: a risk factor for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5382-5.
- (168) Mussolino ME, Jonas BS, Looker AC. Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychosom Med* 2004;66:533-7.
- (169) Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
- (170) Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
- (171) Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Cauley JA, Whooley MA, et al. Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:824-31.
- (172) Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with

## BIBLIOGRAFÍA

- selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.
- (173) Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-37.
- (174) Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009;138:976-89.
- (175) Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.
- (176) Calarge CA, Zimmerman B, Xie D, Kuperman S, Schlechte JA. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry* 2010;71:338-47.
- (177) Williams LJ, Henry MJ, Berk M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:84-7.
- (178) Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption?. *J Bone Miner Res* 2010;25:2786-95.

## BIBLIOGRAFÍA

- (179) Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-9.
- (180) Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13-9.
- (181) Marset Campos P, Sáez Gómez J.M, Martínez Navarro F. *Acta Hisp. Med. Sci. Hist. Illus* 1995;211-250.
- (182) Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:819-25 .
- (183) Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-26.
- (184) Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460-6.
- (185) Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:843-7.
- (186) Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1323-34.

## BIBLIOGRAFÍA

- (187) Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995;142:428-36.
- (188) Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 2005;20:898-905.
- (189) Modarres R, Ouarda TB, Vanasse A, Orzanco MG, Gosselin P. Modeling seasonal variation of hip fracture in Montreal, Canada. *Bone* 2012;50:909-16.
- (190) Magaziner J, Zimmerman S, Gruber-Baldini AL, van DC, Hebel JR, German P, et al. Mortality and adverse health events in newly admitted nursing home residents with and without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1858-66.
- (191) Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Pedersen JI: Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:228-232.
- (192) Kannegaard PN, der MS V, Eiken P, Abrahamsen B: Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing* 2010;39:203-209.

## BIBLIOGRAFÍA

- (193) Gdalevich M, Cohen D, Yosef D, Tauber C. Morbidity and mortality after hip fracture: the impact of operative delay. Arch Orthop Trauma Surg. 2004; 124:334-40.
- (194) Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. J Am Geriatr Soc 2009;57: 1354-61.
- (195) Lee KH, Ha YC, Lee YK, Kang H, Koo KH. Frequency, risk factors, and prognosis of prolonged delirium in elderly patients after hip fracture surgery. Clin Orthop Relat Res 2011; 469: 2612-20.
- (196) Arias LH, Treceno C, Garcia-Ortega P, Rodriguez-Paredes J, Escudero A, Sainz M, et al. Hip fracture rates and bisphosphonate consumption in Spain. An ecologic study. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:559-64

## **IX. ANEXOS**

**820.0 Fractura transcervical cerrada**

|        |  |
|--------|--|
| 820.00 | de la sección intracapsular, sin especificar |
| 820.01 | de la epífisis                               |
| 820.02 | de la sección cervical media                 |
| 820.03 | de la base                                   |
| 820.09 | Otras  |

**820.1 Fractura transcervical abierta**

|        |  |
|--------|--|
| 820.10 | de la sección intracapsular, sin especificar |
| 820.11 | abierta de epífisis                          |
| 820.12 | de la sección cervical media                 |
| 820.13 | de la base                                   |
| 820.19 | Otras  |

**820.2 Fractura pertrocanterea cerrada**

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| 820.20 | de la sección del trocánter    |
| 820.21 | de la sección intertrocanterea |
| 820.22 | de la sección subtrocanterea   |

**820.3 Fractura abierta de la sección del trocánter, sin especificar**

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| 820.31 | de la sección intertrocanterea |
| 820.32 | de la sección subtrocanterea   |

**820.8 Fractura cerrada de parte no especificada del cuello del fémur****820.9 Fractura abierta de parte no especificada del cuello del fémur**

ANEXOS

ANEXO II. Tabla 30. Tasas mundiales de fractura de cadera por 10<sup>5</sup> estandarizadas por edad y categorías de riesgo Adaptado de Kanis et al. (25)

| País         | Publicación                                   | Año       | Ámbito | M   | Riesgo | H   | Riesgo | M+H | Riesgo |
|--------------|---|-----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| Alemania     | Icks et al. 2008                              | 2003-2004 | N      | 346 | H      | 166 | H      | 261 | H      |
| Arabia Saudí | Al Nuaim et al. 1995                          | 1990-1991 | R      | 135 | L      | 77  | L      | 107 | L      |
| Argentina    | Morosano et al. 2005                          | 2001-2002 | R      | 390 | H      | 124 | M      | 264 | H      |
| Australia    | Australian Institute of Health and Welfare PC | 2006-2007 | N      | 252 | M      | 105 | M      | 183 | M      |
| Austria      | Dimai 2009                                    | 2001-2005 | N      | 501 | H      | 246 | H      | 380 | H      |
| Bélgica      | Hiligsman 2011                                | 2005-2007 | N      | 356 | H      | 169 | H      | 268 | H      |
| Brasil       | Silveira et al.                               | 2001-2002 | R      | 199 | L      | 77  | L      | 141 | L      |
| Canadá       | Leslie et al. 2010,2011                       | 2005      | N      | 290 | M      | 131 | M      | 215 | H      |
| Chile        | Riedemann and Neira 2011                      | 2006      | N      | 207 | M      | 85  | L      | 149 | L      |
| China        | Xia 2011                                      | 2002-2006 | R      | 173 | L      | 103 | M      | 140 | L      |
| Chequia      | Stepan et al.                                 | 2008-2009 | N      | 374 | H      | 211 | H      | 297 | H      |
| Dinamarca    | Abrahamsen et al. 2010                        | 2004      | N      | 574 | H      | 290 | H      | 439 | H      |
| Ecuador      | Orces 2009                                    | 2005      | N      | 73  | L      | 35  | L      | 55  | L      |
| Filipinas    | Li-Yu 2010                                    | 2001-2005 | N      | 133 | L      | 48  | L      | 93  | L      |

ANEXOS

| País      | Publicación                       | Año       | Ámbito | M   | Riesgo | H   | Riesgo | M+H | Riesgo |
|-----------|-----------------------------------|-----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| Finlandia | KrÖger H 2009                     | 2000-2006 | N      | 293 | M      | 180 | H      | 239 | M      |
| Francia   | Couris et al. 2011                | 2004      | N      | 291 | M      | 126 | M      | 212 | M      |
| Grecia    | Dretakis et al. 1992              | 1986      | R      | 326 | H      | 158 | H      | 247 | M      |
| Holanda   | Lalmohamed et al. 2012            | 2005      | N      | 249 | M      | 121 | M      | 188 | M      |
| Hong Kong | Tsang et al. 2009                 | 2000-2004 | N      | 324 | H      | 148 | M      | 240 | M      |
| Hungría   | Péntek et al. 2008                | 1999-2003 | N      | 367 | H      | 206 | H      | 291 | H      |
| Islandia  | Siggeirsdottir and Gudnanson 2010 | 2008      | N      | 385 | H      | 150 | H      | 273 | H      |
| India     | Dhanwal et al. 2011               | 2009      | R      | 159 | L      | 109 | M      | 135 | L      |
| Indonesia | Hutagalung and Tirtarahardja 2011 | 2007-2010 | R      | 173 | L      | 59  | L      | 119 | L      |
| Irán      | Soveid et al. 2005                | 2000-2003 | R      | 402 | H      | 269 | H      | 339 | H      |
| Irlanda   | Mc Gowan et al. 2011              | 2008-2010 | N      | 406 | H      | 191 | H      | 304 | H      |
| Italia    | Piscitelli et al. 2011            | 2007      | N      | 334 | H      | 140 | M      | 242 | M      |
| Japón     | Orimo and Sakata 2006             | 2002      | N      | 266 | M      | 165 | H      | 218 | M      |
| Jordania  | Azar et al.2011                   | 2008      | N      | 198 | L      | 114 | M      | 158 | M      |
| Kuwait    | Memon et al.1998                  | 1992-1998 | R      | 236 | M      | 174 | H      | 207 | M      |

## ANEXOS

| País          | Publicación                | Año       | Ámbito | M   | Riesgo | H   | Riesgo | M+H | Riesgo |
|---------------|----------------------------|-----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| Kuwait        | Memon et al.1998           | 1992-1998 | R      | 236 | M      | 174 | H      | 207 | M      |
| Líbano        | Sibai et al. 2011          | 2007      | N      | 315 | H      | 114 | M      | 196 | M      |
| Malasia       | Chionh and Heng 2010       | 2007-2009 | R      | 269 | M      | 114 | M      | 205 | M      |
| Malta         | Schembri 2010              | 2003-2007 | N      | 355 | H      | 160 | H      | 263 | H      |
| Méjico        | Johansson et al 2011       | 2000-2006 | N      | 225 | M      | 115 | M      | 173 | M      |
| Marruecos     | Al Maghraoui 2011          | 2006-2009 | R      | 73  | L      | 66  | L      | 69  | L      |
| Nueva Zelanda | Brown et al. 2007          | 2003-2005 | N      | 288 | M      | 140 | M      | 218 | M      |
| Noruega       | Emaus et al. 2011          | 1994-2008 | R      | 563 | H      | 262 | H      | 420 | H      |
| Omán          | Shukla and Khandekar 2008  | 2002-2007 | R      | 312 | H      | 235 | H      | 276 | H      |
| Polonia       | Czerwinski and Lorenc 2011 | 2008      | R      | 224 | M      | 133 | M      | 181 | M      |
| Portugal      | De Pina et al. 2008        | 2000-2002 | N      | 268 | M      | 98  | L      | 188 | M      |
| Rumanía       | D grigorie 2011            | 2005-2009 | N      | 198 | L      | 142 | M      | 172 | M      |
| Rusia         | Lesnyak et al. 2011        | 2008-2009 | R      | 249 | M      | 185 | H      | 219 | M      |
| Sudáfrica     | Solomon 1968               | 1957-1963 | R      | 20  | L      | 17  | L      | 19  | L      |
| Singapur      | Chionh and Heng 2009 PC    | 2007-2009 | N      | 331 | H      | 156 | H      | 248 | M      |
| Eslovaquia    | P Masaryk 2011 PC          | 2007      | N      | 401 | H      | 263 | H      | 335 | H      |

ANEXOS

| País        | Publicación                 | Año       | Ámbito | M   | Riesgo | H   | Riesgo | M+H | Riesgo |
|-------------|-----------------------------|-----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| Eslovaquia  | P Masaryk 2011 PC           | 2007      | N      | 401 | H      | 263 | H      | 335 | H      |
| Eslovenia   | Dzajkowska et al. 2007      | 2003      | N      | 349 | H      | -   | ND     | -   | ND     |
| España      | Azagra et al. 2014          | 2010      | N      | 766 | H      | 325 | H      | -   | ND     |
| Cantabria   | Fernández et al.            | 2010      | R      | 347 | H      | 101 | M      | 250 | M      |
| Suecia      | Kanis et al. 2000           | 1991      | R      | 539 | H      | 247 | H      | 401 | H      |
| Suiza       | Lippuner et al. 2005 y 2009 | 2000      | N      | 413 | H      | 186 | H      | 305 | H      |
| Taiwan      | Shao et al. 2009            | 2002      | N      | 392 | H      | 196 | H      | 299 | H      |
| Túnez       | Zakraoui 2010               | 2001      | N      | 58  | L      | 41  | L      | 50  | L      |
| Turquía     | Tuzun et al. 2011           | 2009      | N      | 357 | H      | 110 | M      | 240 | M      |
| Reino Unido | Tuzun et al. 2011           | 1992-1993 | R      | 349 | H      | 140 | M      | 250 | M      |
| USA         | Singer et al. 1998          |           | N      | 260 | M      | 122 | M      | 195 | M      |

M: Mujeres; H: Hombres; ND: No disponible.

El color rojo, el color naranja y el color verde indican categorías de riesgo designados como alta, (rojo: >300 fracturas de cadera/10<sup>5</sup> en las mujeres, > 150/10<sup>5</sup> en los varones), moderado (naranja: 200-300 fracturas de cadera/10<sup>5</sup> en las mujeres, 100-150 /10<sup>5</sup> en los varones) o bajo (verde: < 200 fracturas de cadera/10<sup>5</sup> en las mujeres, < 100/10<sup>5</sup> en los varones).

