

ORIGINAL

Evaluación de los factores relacionados con la aparición de nuevas fracturas por fragilidad: un estudio de casos y controles

Á. Oteo-Álvarez^{a,*}, M.T. Marín Becerra^b, T. Fernández-Fernández^c
y G. Arrieta-Bartolomé^c

^a Hospital Universitario HM Madrid, Madrid, España

^b C.S. General Ricardos, Madrid, España

^c Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 3 de abril de 2022; aceptado el 5 de agosto de 2022

Disponible en Internet el 13 de agosto de 2022



PALABRAS CLAVE

Fracturas por fragilidad;
Osteoporosis;
Factores de riesgo;
Vitamina D;
Densidad mineral ósea

Resumen

Introducción: Las fracturas por fragilidad (FF) son frecuentes en pacientes osteoporóticos. Existen una serie de factores de riesgo y variables clínicas, que podrían predecir su aparición.

Material y método: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles. Los casos estuvieron definidos por la presencia de una FF (326 participantes) y los controles por pacientes de similares características sin FF (629 participantes).

Resultados: Ciertos factores aumentan el riesgo de FF, como un diagnóstico previo de DM tipo 2 (OR: 2,001), las elevaciones de 1 ng/mL del CTX (OR: 1,88), tener antecedentes parentales de fractura de cadera (OR: 1,667), el aumento en 5 años en la edad (OR: 1,39) y los incrementos de 1 kg/m² del IMC (OR: 1,041). Por el contrario, otros factores evaluados disminuyen ese riesgo, como mantener unos niveles de 25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL (OR: 0,686) y una T-score $\geq$ -2,5 (OR: 0,642).

Conclusiones: Niveles de 25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL y una T-score en el cuello femoral $\geq$ -2,5 son factores protectores de las FF, mientras que el diagnóstico previo de DM tipo 2, un CTX elevado, el antecedente parental de fractura de cadera, un incremento de 1 kg/m² del IMC y el aumento de la edad en 5 años serían predisponentes a padecer FF.

© 2022 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angel.oteo@telefonica.net (Á. Oteo-Álvarez).

KEYWORDS

Fragility fractures;
Osteoporosis;
Risk factors;
Vitamin D;
Bone mineral density

Evaluation of factors related to the occurrence of new fragility fractures: A case–control study

Abstract

Introduction: Fragility fractures (FF) are frequent in osteoporotic patients. There are a series of risk factors and clinical variables that could predict their appearance.

Material and method: A retrospective observational study of cases and controls was carried out. Cases were defined by the presence of FF (326 participants) and controls by patients with similar characteristics without FF (629 participants).

Results: Certain factors increase the risk of FF, such as a previous diagnosis of type 2 DM (OR: 2.001), 1 ng/mL elevations of CTX (OR: 1.88), having a parental history of hip fracture (OR: 1.667), 5-year increase in age (OR: 1.39), and 1 kg/m² increases in BMI (OR: 1.041). In contrast, other factors evaluated decreased this risk, such as maintaining 25(OH)D levels ≥ 30 ng/mL (OR: 0.686) and a T-score ≥ -2.5 (OR: 0.642).

Conclusions: Levels of 25(OH)D ≥ 30 ng/mL and a T-score at the femoral neck ≥ -2.5 are protective factors for FF, while a previous diagnosis of type 2 DM, an elevated CTX, a parental history of hip fracture, an increase of 1 kg/m² in BMI and an increase in age by 5 years would be predisposing to FF.

© 2022 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por una pérdida gradual e indolora de hueso, aumentando el riesgo de fracturas por fragilidad (FF), ante traumatismos de baja energía¹. Su diagnóstico se realiza fundamentalmente por medición de la densidad mineral ósea (DMO) por medio de una densitometría ósea (DO). La utilización de las puntuaciones T de la DO se considera el patrón oro para distinguir entre valores normales (-1 y superiores), osteopenia (entre -1 y $-2,5$), osteoporosis ($-2,5$ o menos) y osteoporosis grave ($-2,5$ asociado a una FF)². La presencia de algunas FF puede establecer el diagnóstico de OP, como ocurre con la fractura vertebral y de cadera³.

Sabemos que una de cada 3 mujeres y uno de cada 5 hombres mayores de 50 años sufrirán una FF a lo largo de su vida⁴. Las FF más características son aquellas localizadas en la cadera, los cuerpos vertebrales, el húmero, la muñeca, las costillas, la tibia (excluyendo el tobillo), la pelvis y otras fracturas femorales^{3,5,6}. Hay que destacar que aquellas personas que sufren una primera FF tienen a su vez un incremento del riesgo de nuevas FF, que se eleva exponencialmente con la edad^{4,7,8}. A pesar del importante impacto que las FF provocan en la salud y en la calidad de vida del paciente⁸, existe una infravaloración de sus consecuencias y de su tratamiento.

Conocemos una serie de factores de riesgo (FR) y de situaciones clínicas, analíticas y densitométricas, que influyen en la predisposición individual a desarrollar la enfermedad y sus FF. Los FR se dividen en dos grupos: no modificables, como la edad y el sexo, y modificables relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, entre otros. La mayoría de los FR actúan provocando un descenso de la DMO y solo algunos se identifican como FR independientes (DMO, AR, tratamiento GC, antecedente parental de fractura de cadera y probablemente la diabetes mellitus [DM])^{1,9,10}.

La vitamina D ayuda a la absorción intestinal de calcio de los alimentos, tiene un efecto regulador disminuyendo el nivel de la hormona paratiroidea (PTH), asegurando una correcta renovación y mineralización del hueso, aumentando la DMO¹. Existe un consenso general de que las personas mayores tienen unos niveles séricos de vitamina D por debajo de lo normal. Restaurar estos niveles es importante para la homeostasis del calcio y del hueso y, por tanto, para la salud en general¹¹ y es necesario para optimizar una respuesta adecuada a los tratamientos antirresortivos¹². Se considera que la 25(OH)D es un marcador del estatus corporal de vitamina D¹¹, siendo recomendable mantener unos niveles séricos superiores a 30 ng/mL (75 nmol/L)¹².

Según varios estudios, parece existir una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la PTH^{13,14}. El aumento de los niveles séricos de PTH estimula el recambio óseo, provocando una pérdida de hueso predominantemente cortical, aumentando el riesgo de fractura¹⁵.

Hipótesis del estudio. Nuestra hipótesis del estudio indicaba que existen variables clínicas, analíticas y densitométricas relacionadas con la aparición de la FF. Para determinar su efecto se ha realizado este estudio observacional retrospectivo, cuyos objetivos fueron:

- Objetivo primario. Evaluar los FR y determinadas variables clínicas, analíticas y densitométricas.
- Objetivo secundario. Evaluar los grupos terapéuticos con los que estaban siendo tratados los participantes (fig. 1).

Material y método**Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, utilizando los datos recogidos en la primera visita de las historias clínicas de los pacientes atendidos en una unidad de

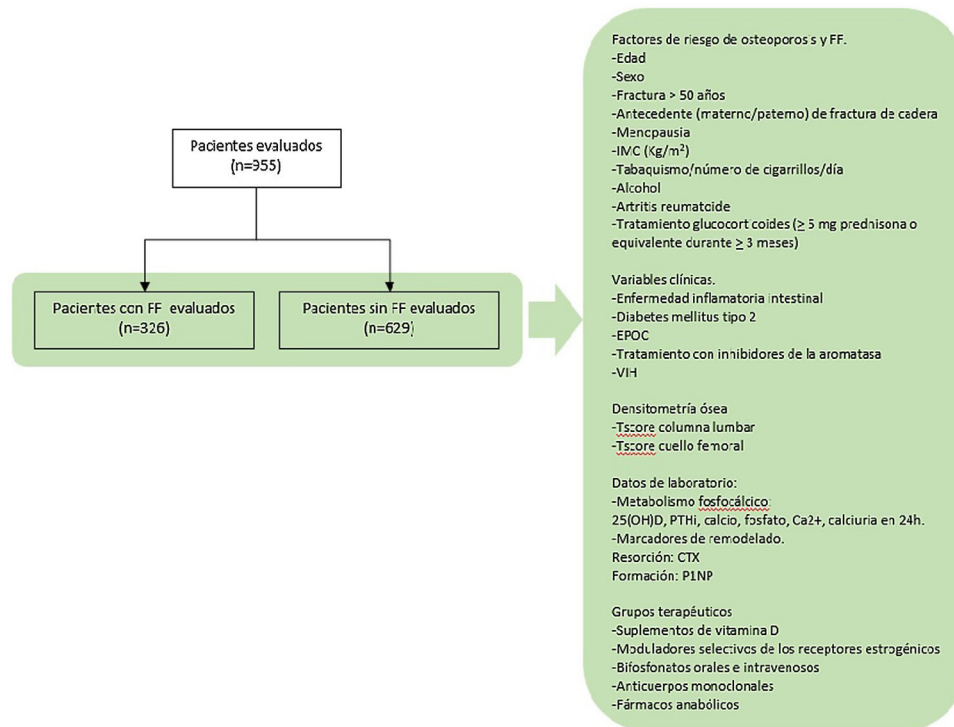


Figura 1 Flujo de pacientes. Variables evaluadas.

metabolismo óseo hospitalaria, desde enero de 2019 hasta diciembre de 2020. Todos ellos habían sido previamente evaluados por médicos de distintas especialidades y remitidos a esta unidad al ser candidatos de evaluación para descartar enfermedades metabólicas óseas.

Se incluyeron todos aquellos sujetos atendidos durante este periodo de tiempo, siendo reclutados un total de 955 pacientes. Se establecieron dos grupos definidos por la presencia o no de una FF (grupo de casos y de controles, respectivamente).

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- FR de OP. Edad, sexo, antecedente de fractura con más de 50 años, antecedente parental (materno o paterno) de fractura de cadera, menopausia, IMC (kg/m^2), tabaquismo y número de cigarrillos por día, consumo de alcohol, diagnóstico de AR, tratamiento glucocorticoides (> 5 mg prednisona o equivalente durante > 3 meses).
- Variables clínicas. Diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus tipo 2, EPOC, tratamiento con inhibidores de la aromatasa y presencia de VIH.
- Datos de laboratorio relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico: 25(OH)D, PTHi, calcio, fósforo, Ca^{2+} , calciuria en 24h y los marcadores de remodelado, «C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen» (CTX) y «procollagen type 1 N-telopeptide» (P1NP). Para la recogida de los marcadores de remodelado se siguieron las recomendaciones de la National Bone Health Alliance¹⁶, realizando la extracción de sangre después del ayuno nocturno y en las primeras horas de la mañana. La determinación se realizó por electroluminiscencia (Cobas®8000: modules e602 and e801, Roche Diagnostics).

- Resultados de las DMO (T-score columna lumbar y cuello femoral). Para su evaluación se siguieron las recomendaciones de la International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference, por las cuales las vértebras con densidad mayor a 1 DE respecto a las adyacentes son excluidas del análisis, aceptándose en ese caso el valor obtenido de 2 vértebras contiguas¹⁷.

Se recogieron los siguientes grupos terapéuticos con los que estaban siendo tratados los participantes: suplementos de vitamina D, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, bifosfonatos orales e intravenosos, anticuerpos monoclonales y fármacos anabólicos.

Análisis estadístico

Todos los resultados de las variables de análisis se realizaron para el global de la muestra evaluable y en función de la presencia de fractura. Para todas las variables de análisis se presentaron los resultados descriptivos, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, con intervalo de confianza del 95% en ambos casos. En ningún caso los datos perdidos o valores «missing» se imputaron a partir de datos disponibles. La significación estadística de la comparación entre los 2 grupos (con fractura versus sin fractura) se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes para las variables cuantitativas, puesto que no se pudo confirmar normalidad en la gran mayoría de variables mediante la prueba Shapiro-Wilk, la prueba exacta de Fisher para las variables binarias, y la prueba exacta de Mantel-Haenszel

para las variables ordinales. Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 5% y bilaterales en todos los casos. No se realizaron ajustes para controlar el error de tipo I a pesar de presentar multiplicidad.

Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante de selección de variables explicativas por pasos («stepwise selection») para analizar los posibles factores pronósticos de la presencia de fractura (sí/no). Se incluyeron variables con significación estadística en el análisis univariante y variables indicadas como factores pronósticos en otros estudios publicados previamente.

Con el modelo final obtenido, se consideraron como factores pronósticos aquellas variables que en el modelo de regresión presentaban significación estadística ($p < 0,05$). Se evaluó también la significación estadística de la interacción entre los factores detectados y la multicolinealidad de las variables explicativas encontradas mediante el estadístico VIF («variance inflation factor»).

Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.4 (TS1M5) para realizar los análisis estadísticos.

Aspectos éticos

Los investigadores respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina, así como toda la legislación vigente relacionada con el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica HM Hospitales con número de registro 20.01.1519-GHM.

Resultados

Se evaluaron un total de 955 individuos. La proporción de mujeres evaluadas fue significativamente más elevada que de hombres. Se establecieron dos grupos. El grupo de casos estaba formado por 321 individuos (33,6%) frente a 634 (66,4%) correspondiente al grupo control.

Fracturas por fragilidad

Se recogieron los antecedentes de haber padecido una FF después de los 50 años. Las FF más frecuentemente registradas fueron las vertebrales clínicas, seguidas de las fracturas distales de radio, las proximales de húmero y de la cadera (tabla 1).

Factores de riesgo y variables clínicas

Los pacientes con FF tuvieron de manera significativa una mayor edad, mayor frecuencia de antecedente parental de fractura de cadera y un mayor IMC. De las mujeres de este grupo, las posmenopáusicas fueron más frecuentes y tuvieron un mayor tiempo desde la menopausia. También fue significativo en el grupo con FF, el diagnóstico previo de DM tipo 2 y de EPOC. La presencia de tabaquismo fue similar en ambos grupos, aunque la media del número de cigarrillos por día fue superior en el grupo con FF.

En la tabla 2 se describen los FR y variables clínicas de los participantes.

Tabla 1 Localización de las FF. Un paciente puede tener más de una fractura

	n	%
<i>Fracturas vertebrales clínicas</i>	216	66,26
Única	172	79,63
Múltiples	44	20,37
<i>Fracturas no vertebrales</i>	147	45,09
Fractura distal de radio	59	18,09
Fractura proximal de húmero	32	9,81
Fractura de cadera	25	7,67
Fractura de pelvis	11	3,37
Fractura sacra	6	1,84
Fractura costal	4	1,23
Otras fracturas	10	3,07
<i>Fracturas múltiples</i>	69	21,16

En fracturas múltiples se incluyen fracturas vertebrales y no vertebrales.

Datos de laboratorio

Una significativa proporción de pacientes tuvieron unos niveles medios de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL. Los participantes del grupo con FF tuvieron valores significativamente inferiores al grupo sin FF. De los marcadores de remodelado óseo, el marcador de resorción CTX obtuvo un valor medio superior en pacientes con FF (tabla 3).

Valores de la densitometría ósea

El valor medio de la T-score en la columna lumbar en el grupo con FF fue similar al del grupo sin FF, sin embargo, el valor medio de la T-score en cuello femoral del grupo con FF fue significativamente inferior al del grupo sin FF (tabla 4).

Grupos terapéuticos recogidos en el estudio

Del total de la muestra, se recogieron los siguientes grupos terapéuticos que tomaban los participantes: suplemento de vitamina D (47,5%), moduladores de los receptores estrogénicos (2,1%), bifosfonatos orales (10,5%), bifosfonatos intravenosos (0,9%), anticuerpos monoclonales (8,4%) y fármacos anabólicos (2,7%). Del total de pacientes evaluados, recibieron algún tratamiento para la OP, 652 sujetos (68,2%). De ellos, 232 pertenecieron al grupo con fractura (35,58%) y 420 al grupo sin fractura (64,4%). A pesar de que un 47,5% estaban en tratamiento con suplementos de vitamina D, en un 35,2% los valores de 25(OH)D se mantuvieron por debajo de 30 ng/mL.

Factores predictores de la presencia de fracturas por fragilidad

Se analizaron 952 participantes del total por falta de datos necesarios en 3 participantes. El diagnóstico previo de DM tipo 2, elevaciones de 1 ng/mL del CTX, la presencia de antecedentes parentales de fractura de cadera, aumentos de 5 años de la edad y un aumento de 1 kg/m² del IMC suponen un

Tabla 2 Características de los pacientes

Factores de riesgo	Total (n = 955)	Con fractura (n = 326)	Sin fractura (n = 629)	p
Edad				< 0,0001*
Media (DE), IC 95%	64,7 (10,8), 64,0-65,4	69,8 (10,5), 68,6-70,9	62,1 (9,9), 61,3-62,9	
Mediana (mín./máx.)	64,0 (20,0/98,0)	70,0 (37,0/98,0)	61,0 (20,0/89,0)	
P25; P75	57,0; 72,0	62,0; 78,0	55,0; 69,0	
Antecedente parental de fractura de cadera	No: 767 (80,3%)	No: 243 (74,5%)	No: 524 (83,3%)	0,0015 ^a
	Sí: 188 (19,7%)	Sí: 83 (25,5%)	Sí: 105 (16,7%)	
IMC (kg/m²)				0,0012*
Media (DE), IC 95%	24,6 (4,1), 24,4-24,9	25,2 (4,4), 24,7-25,7	24,3 (3,9), 24,0-24,6	
Mediana (mín./máx.)	24,3 (14,7/40,8)	24,9 (15,1/40,8)	23,9 (14,7/39,8)	
P25; P75	21,6; 27,1	22,0; 27,9	21,5; 26,7	
Sexo, n (%)	Masculino: 73 (7,6%)	Masculino: 40 (12,3%)	Masculino: 33 (5,2%)	0,0002 ^a
	Femenino: 882 (92,4%)	Femenino: 286 (87,7%)	Femenino: 596 (94,8%)	
Menopausia (n = 882), n (%)	n = 882	n = 286	n = 596	0,2069 ^a
	No: 36 (4,1%)	No: 8 (2,8%)	No: 28 (4,7%)	
	Sí: 846 (95,9%)	Sí: 278 (97,2%)	Sí: 568 (95,3%)	
Tabaquismo, n (%)	No: 782 (81,9%)	No: 270 (82,8%)	No: 512 (81,4%)	0,6578 ^a
	Sí: 173 (18,1%)	Sí: 56 (17,2%)	Sí: 117 (18,6%)	
Número cigarrillos/día				0,0904*
Media (DE), IC 95%	12,2 (8,7)	14,2 (10,3)	11,2 (7,8)	
	10,9-13,5	11,5-17,0	9,8-12,6	
Mediana (mín./máx.)	10,0 (1,0/40,0)	11,0 (1,0/40,0)	10,0 (1,0/40,0)	
P25; P75	6,0; 20,0	6,0; 20,0	5,0; 20,0	
Consumo de alcohol, n (%)	No: 804 (84,2%)	No: 280 (85,9%)	No: 524 (83,3%)	0,3496 ^a
	Sí: 151 (15,8%)	Sí: 46 (14,1%)	Sí: 105 (16,7%)	
Artritis reumatoide, n (%)	No: 945 (99,0%)	No: 321 (98,5%)	No: 624 (99,2%)	0,3226 ^a
	Sí: 10 (1,0%)	Sí: 5 (1,5%)	Sí: 5 (0,8%)	
Tratamiento con glucocorticoides, n (%)	No: 927 (97,1%)	No: 314 (96,3%)	No: 613 (97,5%)	0,3194 ^a
	Sí: 28 (2,9%)	Sí: 12 (1,5%)	Sí: 16 (2,5%)	
Enfermedad inflamatoria intestinal, n (%)	No: 940 (98,4%)	No: 321 (98,5%)	No: 619 (98,4%)	1,0000 ^a
	Sí: 15 (1,6%)	Sí: 5 (1,5%)	Sí: 10 (1,6%)	
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	No: 901 (94,3%)	No: 292 (89,6%)	No: 609 (96,8%)	< 0,0001 ^a
	Sí: 54 (5,7%)	Sí: 34 (10,4%)	Sí: 20 (3,2%)	
EPOC, n (%)	No: 937 (98,1%)	No: 315 (96,6%)	No: 622 (98,9%)	0,0219 ^a
	Sí: 18 (1,9%)	Sí: 11 (3,4%)	Sí: 7 (1,1%)	
Tratamiento con inhibidores aromatasa, n (%)	No: 913 (95,6%)	No: 317 (97,2%)	No: 596 (94,8%)	0,0952 ^a
	Sí: 42 (4,4%)	Sí: 9 (2,8%)	Sí: 33 (5,2%)	
VIH, n (%)	No: 955 (99,9%)	No: 325 (99,7%)	No: 629 (100,0%)	0,3414 ^a
	Sí: 1 (0,1%)	Sí: 1 (0,3%)	Sí: 0 (0%)	

FR y variables clínicas del total de pacientes, grupo con FF y sin FF.

DE: desviaciones estándar; IC: intervalo de confianza.

^a Prueba exacta de Fisher.

* T-Student independiente.

incremento del riesgo de FF, mientras que mantener valores de 25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL y una puntuación de la T-score en el cuello femoral $\geq$ -2,5 reducen el riesgo de FF (tabla 5). En la figura 2 se muestran las odds ratio (OR) de prevalencias obtenidas del modelo de regresión logística hacia atrás, para las variables independientes.

Discusión

Se ha encontrado una relación significativa entre el diagnóstico previo de DM tipo 2, aumento del CTX, los antecedentes

parentales de fractura de cadera, el aumento de la edad y del IMC con la presencia de FF. Por el contrario, se ha observado un efecto protector frente a las FF, si se mantienen unos niveles de 25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL y un valor de la T-score en el cuello femoral $\geq$ -2,5.

La proporción entre mujeres y hombres (92,4% y 7,6%, respectivamente) de este estudio es habitual en unidades de metabolismo óseo donde la OP es uno de los principales motivos de consulta.

En nuestra serie un 33,6% de participantes tuvieron antecedentes de una FF después de los 50 años, datos superiores

Tabla 3 Datos de laboratorio relacionados con el metabolismo fosfocálcico

	Total	Con fractura	Sin fractura	p
25(OH)D (ng/mL), media (DE), IC 95%	28,9 (14,3), 28,0-29,8	26,3 (15,1), 24,3-28,3	30,3 (13,1), 29,0-31,5	< 0,0001*
Mediana (mín./máx.)	27,3 (3,4/94,5)	24,5 (4,4/91,0)	28,2 (6,5/94,5)	
P25; P75	19,2; 36,4	15,2; 32,4	21,2; 37,7	
25(OH)D < 30 ng/mL, n (%)	560 (58,6%)	162 (70,1%)	232 (55,8%)	0,0004 ^a
25(OH)D > 30 ng/mL, n (%)	395 (41,4%)	69 (29,9%)	184 (44,2%)	
PTHi (pg/mL), media (DE), IC 95%	58,2 (26,1), 56,5-59,8	61,1 (29,9), 57,2-65,0	57,5 (24,2), 55,2-59,8	0,3865*
Mediana (mín./máx.)	53,0 (12,0/283,0)	53,1 (17,8/191,0)	52,0 (15,4/137,7)	
P25; P75	40,4; 68,8	40,5; 75,5	40,8; 70,0	
PTHi (pg/mL) ≤ 65, n (%)	669 (70,1%)	156 (67,8%)	219 (70,3%)	0,5329 ^a
PTHi (pg/mL) > 65, n (%)	286 (29,9%)	74 (32,2%)	123 (29,7%)	
Calcio (mg/dL), media (DE), IC 95%	9,4 (0,9), 9,5-9,5	9,5 (0,6), 9,4-9,6	9,5 (0,6), 9,5-9,6	0,8179*
Mediana (mín./máx.)	9,5 (3,1/11,5)	9,5 (4,0/11,1)	9,5 (3,1/11,3)	
P25; P75	9,2; 9,8	9,3; 9,8	9,3; 9,8	
Fosfato (mg/dL), media (DE), IC 95%	3,6 (0,5), 3,6-3,7	3,6 (0,5), 3,6-3,7	3,6 (0,5), 3,6-3,7	0,7140*
Mediana (mín./máx.)	3,6 (2,1/5,7)	3,6 (2,2/5,2)	3,6 (2,2/5,2)	
P25; P75	3,3; 3,9	3,3; 3,9	3,3; 4,0	
Calcio 2+ (mg/dL), media (DE), IC 95%	4,8 (0,4), 4,8-4,8	4,7 (0,4), 4,7-4,8	4,8 (0,4), 4,8-4,8	0,0630*
Mediana (mín./máx.)	4,9 (2,6/6,0)	4,8 (3,0/6,0)	4,9 (2,7/5,9)	
P25; P75	4,6; 5,0	4,5; 5,0	4,6; 5,1	
Calciuria 24 h (mg/24 h), media, IC 95%	171,0 (91,0),	209,4 (100,3),	249,0 (123,4),	0,1847*
Mediana (mín./máx.)	163,3-178,6	165,0-253,9	213,9-284,0	
P25; P75	161,0 (0,0/578,5)	216,0 (2,0/473,0)	264,3 (45,0/578,5)	
	106,0; 230,0	148,5; 266,0	146,0; 314,0	
Marcadores de remodelado				
CTX (ng/mL), media (DE), IC 95%	0,5 (1,6), 0,4-0,6	0,7 (3,4), 0,2-1,1	0,4 (0,2), 0,4-0,4	0,8767*
Mediana (mín / máx)	0,4 (0,0/49,9)	0,4 (0,0/49,9)	0,4 (0,0/1,6)	
P25; P75	0,3; 0,6	0,2; 0,6	0,3; 0,5	
P1NP (ng/mL), media (DE), IC 95%	51,3 (32,7), 49,2-53,4	55,8 (33,3), 51,3-60,2	50,7 (26,7), 48,0-53,5	0,3279*
Mediana (mín / máx)	48,8 (0,0/492,4)	50,8 (0,0/244,6)	50,4 (0,0/129,0)	
P25; P75	32,1; 66,6	33,6; 71,5	32,6; 65,5	

Datos de laboratorio del total de participantes, grupo sin FF y con FF.

DE, desviaciones estándar; IC, intervalo de confianza.

^a Prueba exacta de Fisher.

* T-Student independiente.

Tabla 4 Valores densitométricos

	Total	Con fractura	Sin fractura	p
T-score columna lumbar, media (DE), IC 95%	-2,3 (1,3), -2,4/-2,2	-2,3 (1,3), -2,6/-2,1	-2,4 (1,1), -2,5/-2,2	0,8832*
Mediana (mín./máx.)	-2,6 (-5,3/5,7)	-2,6 (-5,3/2,2)	-2,6 (-4,4/4,5)	
P25; P75	-3,1; -1,7	-3,2; -1,7	-3,1; -1,8	
T-score cuello femoral, media (DE), IC 95%	-1,9 (1,0), -2,0/-1,9	-2,2 (0,8), -2,4/-2,1	-1,9 (0,9), -2,0/-1,8	0,0019*
Mediana (mín./máx.)	-2,0 (-4,8/2,8)	-2,2 (-4,8/-0,2)	-2,0 (-4,2/2,5)	
P25; P75	-2,6; -1,4	-2,9; -1,7	-2,5; -1,4	

Resultados de la densitometría ósea del total de participantes, grupo sin FF y con FF.

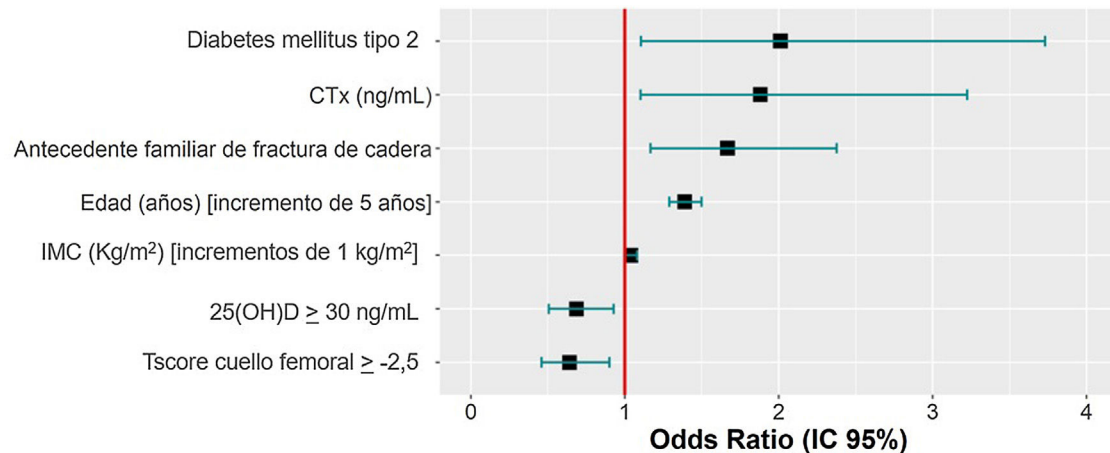
DE: desviaciones estándar; IC: intervalo de confianza.

* T-Student independiente.

Tabla 5 Asociación de factores de riesgo, datos de laboratorio, resultados densitométricos y FF. Odds ratio de prevalencia crudas estimadas mediante análisis de regresión logística

	Odds ratio	IC 95%	Coeficiente de regresión	p	VIF
Diabetes mellitus tipo 2	2,001	1,098-3,681	0,67	0,031	1,028
CTX (ng/mL)	1,88	1,102-3,208	0,554	0,044	1,036
Antecedente materno/paterno de fractura de cadera	1,667	1,169-2,378	0,497	0,006	1,008
Edad (años) [unidad = 5]	1,39	1,289-1,500	0,306	< 0,001	1,067
IMC (kg/m ²)	1,041	1,003-1,079	0,054	0,005	1,122
25(OH)D ≥ 30 ng/mL	0,686	0,507-0,929	-0,395	0,011	1,02
T-score cuello femoral ≥ -2,5	0,642	0,458-0,900	-0,395	0,011	1,133

IC: intervalo de confianza; VIF: variation inflation factor.


Figura 2 Odds ratio (OR) obtenidas del modelo de regresión logística.

a otros estudios^{1,8,18,19} probablemente debido a las características poblacionales de nuestros participantes.

Existe controversia sobre el papel que la DM tipo 2 ejerce sobre la salud ósea. Para algunos autores, un diagnóstico previo de DM tipo 2 se considera un FR independiente de la DMO para la aparición de todo tipo de FF^{9,10,20-22}. Nosotros encontramos una proporción significativamente elevada de participantes con diagnóstico previo de DM tipo 2 en aquellos pacientes del grupo con FF frente al grupo sin FF (10,4% vs. 3,2% respectivamente), siendo responsable de un aumento del riesgo de FF. Al tratarse de un FR, desconocemos otros datos clínicos de la enfermedad que pudieran influir en su efecto, por lo que estos resultados tienen un valor limitado.

Niveles elevados del CTX, teniendo en cuenta su amplia variabilidad, se asocian a un mayor riesgo de fractura en las mujeres de edad avanzada^{3,23,24}. En nuestro estudio, se observaron valores mayores del CTX en el grupo con FF, siendo significativo en el modelo multivariante. La presencia de una fractura aguda provoca una elevación transitoria de los marcadores de remodelado óseo²⁵, aunque debido a que en nuestro estudio se recogieron los antecedentes de haber padecido una fractura después de los 50 años y no una fractura aguda consideramos que su influencia, de existir, sería mínima.

Algunos estudios ponen de manifiesto la relación existente entre los antecedentes parentales de fractura de cadera²⁶⁻²⁸ y la edad⁵ como FR independiente de la DMO que favorece la aparición de nuevas FF. Nuestros datos son

coincidentes al encontrar una asociación significativa entre los antecedentes parentales de fractura de cadera (25,5% frente al 16,7%) y una mayor edad (70 años frente a 62 años) en el grupo con FF.

A pesar de que es conocida la relación entre OP y un bajo IMC²⁹, hemos encontrado una relación significativa entre el incremento del IMC y las FF. Otros recientes estudios también apuntan en esta dirección^{30,31}, si bien podría estar influida por la asociación existente entre obesidad, el ejercicio físico y la DM³¹, necesitándose estudios específicos en este subgrupo poblacional.

Valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL se asocian significativamente a una reducción del riesgo de sufrir una FF^{32,33}. Nosotros encontramos niveles medios de 25(OH)D de 26,3 ng/mL en los pacientes con FF. Es interesante destacar que un 47,5% estaban recibiendo suplementos de vitamina D, a pesar de lo cual en un 35,2% sus niveles de vitamina D fueron < 30 ng/mL. Estos datos indican la necesidad de evaluar periódicamente los niveles de 25(OH)D para mantenerlos en las recomendaciones actuales de las guías clínicas internacionales³⁴.

Por cada DE que disminuye la DMO en relación con el valor medio de referencia el riesgo relativo para una fractura se duplica comparándolo con un individuo con DMO normal³⁵, aunque debemos tener en cuenta que los resultados de la T-score en la columna lumbar pueden no ser representativos del estado real de la DMO del paciente en ciertas situaciones, tales como las alteraciones del eje

(escoliosis), procesos degenerativos (artrosis), elementos quirúrgicos (osteosíntesis), entre otros¹⁷. En nuestra serie, solo el valor de la T-score en el cuello femoral $\geq -2,5$ se asoció a una reducción del riesgo de fractura.

La principal limitación de nuestro estudio está en relación con su propio diseño al tratarse de un estudio observacional retrospectivo de casos y controles. Eso hace que tenga una menor validez interna que un ensayo clínico tradicional, sin poder evitar un posible sesgo de reclutamiento, pero debido al número de participantes y a la inclusión de todos y cada uno de los pacientes atendidos durante el periodo de tiempo establecido, consideramos que este posible sesgo queda minimizado. Además, los datos de nuestro estudio en práctica clínica real serán útiles para tomar decisiones y respaldar los datos obtenidos en los ensayos clínicos tradicionales.

Conclusiones

En pacientes con FF la determinación de los FR y de ciertas variables clínicas, analíticas y densitométricas es una necesidad para prevenir la aparición de la segunda fractura. Mantener un nivel de 25(OH)D ≥ 30 ng/mL y un valor de la T-score en el cuello femoral $\geq -2,5$ actuarían como factores protectores, mientras que el diagnóstico previo de DM tipo 2, un CTX elevado, el antecedente parental de fractura de cadera, un incremento de 1 kg/m² del IMC y el aumento de la edad en 5 años serían predisponentes a padecer FF.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia II.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por Laboratorios Gebro Pharma S.A. Laboratorios Gebro Pharma S.A. no ha tenido ningún papel corporativo en el diseño, análisis e interpretación de los resultados y la preparación del manuscrito.

Autoría

AOA participó en la concepción y el diseño del estudio, en la recopilación e interpretación de los datos y en la redacción del manuscrito. MTMB, TFF y GAB participaron en la recopilación y en la interpretación de los datos y revisión crítica del contenido intelectual.

Conflicto de intereses

AOA, MTMB, TFF y GAB declaran no tener conflicto de intereses respecto a este manuscrito. AOA ha recibido honorarios como ponente de Theramex, Grunenthal Pharma y Pfizer. MTMB ha recibido honorarios como ponente de Lilly, GSK, Boehringer Ingelheim, Sanofi y AstraZeneca. TFF y GAB declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación para la Investigación HM Hospitales y especialmente a Dra. Nerea Ruiz del Árbol Lasagabaster su ayuda en la obtención de los datos. Agradecemos a los pacientes que contribuyeron voluntariamente con sus datos para esta investigación.

Bibliografía

1. International Osteoporosis Foundation (2018) What is osteoporosis? [consultado 9 Jul 2022]. Disponible en <https://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>
2. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet Ch, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185–94.
3. Lorentzon M, Cumming SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015;277:650–61.
4. Kanis J, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11:669–74.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:417–27.
6. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* 2011;64:46–53.
7. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva [consultado 19 Jun 2022]. Disponible en www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
8. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management, and opportunities. *Arch Osteoporos.* 2020;15:59.
9. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184–92.
10. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Odén A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27:301–8.
11. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23–45.
12. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817–24.
13. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int.* 2016;27:105–13.
14. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med.* 2011;124:1165–70.
15. Osima M, Borgen TT, Lukic M, Grimnes G, Joakimsen RM, Eriksen EF, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased cortical porosity of the inner transitional zone at the proximal femur in postmenopausal women: the Tromsø Study. *Osteoporos Int.* 2018;29:421–31.
16. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project Use of CTX-I and P1NP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int.* 2017;28:2541–56.

17. Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L. International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee Which central dual X-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2002;5Suppl:S11–8.
18. International Osteoporosis Foundation. Scorecard for osteoporosis in Europe (scope). Epidemiology, Burden, and Treatment of Osteoporosis in Spain. 2022 [consultado 9 Jul 2022]. Disponible en <https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/scope2021/Spai%20report.pdf>
19. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria I, Montejo J, Carpintero P, et al. Burden of first osteoporotic hip fracture in Spain: a prospective, 12-month, observational study. *Calcif Tissue Int.* 2017;100:29–39.
20. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus bone fragility. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7608964.
21. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:208–19.
22. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop.* 2016;40:1299–307.
23. Torres E, Mezquita P, de la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:237–43.
24. Johansson H, Odeñ A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014;94:560–7.
25. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26 Suppl. 1:1–46.
26. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measurements of bone mineral density predict the occurrence of osteoporotic fractures. *BJM.* 1996;312:1254–9.
27. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721–39.
28. Yang S, Leslie WD, Yan L, Walld R, Roos LL, Morin SN, et al. Objectively verified parental hip fracture is an independent risk factor for fracture: a linkage analysis of 478,792 parents and 261,705 offspring. *J Bone Miner Res.* 2016;31:1753–9.
29. Brown JP, Josse RG. The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167 10 Suppl:S1–34.
30. Ofir O, Buch A, Rouach V, Goldsmith R, Stern N, Monsonego-Ornan E. Association between abdominal obesity and fragility fractures among elderly Israeli women. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:1459–67.
31. Adami G, Gatti D, Rossini M, Orsolini G, Pollastri F, Bertoldo E, et al. Risk of fragility fractures in obesity and diabetes: a retrospective analysis on a nation-wide cohort. *Osteoporos Int.* 2020;31:2113–22.
32. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:370–8.
33. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: a randomised double blind controlled trial. *Br Med J.* 2003;326:469.
34. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017;28:447–62.
35. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1989;320:554–8.