

ESTUDIOS SOBRE LA MASA Y METABOLISMO ÓSEOS EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

Juan Ramón Cano Porras

Tesis Doctoral

Directores: **Prof. Dr. Enrique Guerado Parra.**

Prof. Dr. Pascual Vicente Crespo Ferrer.

**Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional
y Nuevas Tecnologías en Salud.**




**UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Juan Ramón Cano Porras

 <http://orcid.org/0000-0002-8659-879X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización

pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

**Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación
Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud.**



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tesis Doctoral

**ESTUDIOS SOBRE LA MASA Y
METABOLISMO ÓSEOS EN PACIENTES
CON FRACTURA DE CADERA**

Doctorando

Juan Ramón Cano Porras

DIRECTORES

Prof. Dr. D. Enrique Guerado Parra.

Prof. Dr. D. Pascual Vicente Crespo Ferrer.

2020

Autor: Juan Ramón Cano Porrás.

ORCID iD

 <https://orcid.org/0000-0002-8659-879X>



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Vicerrectorado Estudios de Posgrado
Servicio de Posgrado y Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JUAN RAMÓN CANO PORRAS

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ESTUDIOS SOBRE LA MASA Y METABOLISMO ÓSEOS EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

Realizada bajo la tutorización de PROF. DR. ENRIQUE GUERADO PARRA y dirección de PROF. DR. ENRIQUE GUERADO PARRA/PROF.DR. PASCUAL VICENTE CRESPO FERRER . (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 15 de MAYO de 2020

CANO PORRAS JUAN
RAMON

Firmado digitalmente por CANO
PORRAS JUAN RAMON - Nombre
de reconocimiento (DN)

Fdo.:



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es

Enrique Guerado Parra, Catedrático de Ortopedia y Traumatología de la Universidad de Málaga vinculado como Director de la Unidad Clínica de Cirugía Ortopédica, Traumatología y Rehabilitación del Hospital Universitario Costa del Sol de la Junta de Andalucía,

Informo que:

D. Juan Ramón Cano Porras ha realizado, bajo mi dirección de doctorado, el trabajo “Estudios sobre la masa y metabolismo óseos en pacientes con fractura de cadera”.

D. Juan Ramón Cano Porras, junto con los directores de doctorado, ha planificado el trabajo, ha redactado el proyecto, obtenido los consentimientos e intervenido quirúrgicamente a pacientes, realizado las mediciones antropométricas, obtenido las muestras sanguíneas y óseas, ha coordinado el equipo que las ha procesado, así como ha realizado trabajo de campo para comprender la obtención de resultados en estos procesos especializados y situarlos de forma que se pudieran alcanzar conclusiones. Los resultados los ha discutido con los directores de doctorado, a los que les ha presentado un texto ordenado y coherente, corrigiéndolo meticulosamente tras la discusión. Finalmente ha editado el texto que ha sido nuevamente corregido con los directores hasta obtener esta versión final.

En virtud de ello, el texto que se presenta a continuación carece de conflictos de interés y cumple con los requisitos científicos y éticos para la obtención del título de Doctor en Medicina.

Málaga, 20 de Mayo de 2020.



Prof. Dr. Enrique Guerado Parra

D. Pascual Vicente Crespo Ferrer, Catedrático de Histología de la Universidad de Granada,

Informo que:

D. Juan Ramón Cano Porras ha realizado, bajo mi dirección de doctorado, el trabajo “Estudios sobre la masa y metabolismo óseos en pacientes con fractura de cadera”.

D. Juan Ramón Cano Porras, junto con los directores de doctorado, ha planificado el trabajo, ha redactado el proyecto, obtenido los consentimientos e intervenido quirúrgicamente a pacientes, realizado las mediciones antropométricas, obtenido las muestras sanguíneas y óseas, ha coordinado el equipo que las ha procesado, así como ha realizado trabajo de campo para comprender la obtención de resultados en estos procesos especializados y situarlos de forma que se pudieran alcanzar conclusiones. Los resultados los ha discutido con los directores de doctorado, a los que les ha presentado un texto ordenado y coherente, corrigiéndolo meticulosamente tras la discusión. Finalmente ha editado el texto que ha sido nuevamente corregido con los directores hasta obtener esta versión final.

En virtud de ello, el texto que se presenta a continuación carece de conflictos de interés y cumple con los requisitos científicos y éticos para la obtención del título de Doctor en Medicina.

Granada, 20 de Mayo de 2020.



Prof. Dr. Pascual Vicente Crespo Ferrer

Créditos.

Créditos

El presente trabajo de Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la financiación recibida para la realización del proyecto de investigación por parte de:

1. Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía. Convocatoria 2010. Proyecto de Investigación PI-0808. "Estudio de las Diferencias en la Masa Ósea Entre Pacientes Con Fractura de Cadera y Pacientes Sin Fractura de Cadera".
2. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT). Convocatoria proyectos de investigación 2011: "Estudio de las diferencias en la Masa Ósea entre pacientes con fractura de cadera y pacientes sin fractura de cadera".



Empresa Pública Hospital Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Costa del Sol, reunido el día 29 de abril de dos mil diez Acta 43, informa que el Proyecto de investigación *titulado* **“Estudio de las Diferencias en la Masa Ósea Entre Pacientes Con Fractura de Cadera y Pacientes Sin Fractura de Cadera”** *presentado por D. Enrique Guerado Parra* como investigador principal del mismo, se ajusta a las normas deontológicas establecidas.

Marbella a 9 de Julio de 2010.



Fdo: José Luis Moreno Haro
Secretario del Comité

Autovía A-7, Km.187
Teléfono 951 976 669/670 - Fax: 951 976 780
29603 Marbella

Agradecimientos.

Durante los años de trabajo para la elaboración de esta tesis doctoral han sido muchas las personas e instituciones que me han apoyado y a las que debo mi enorme gratitud.

En primer lugar a mis directores, Prof. Dr. Enrique Guerado Parra, maestro y mentor en la traumatología e investigación, y Prof. Dr. Pascual Vicente Crespo Ferrer, que me volvió a mostrar el apasionante mundo que se oculta bajo un microscopio, ambos han sabido conducirme presto y firme durante todos estos años. A mi compañera de la Unidad de Cirugía Reconstructiva de Cadera y Pelvis, con la que tantas y tantas horas he pasado dedicado a este proyecto, momentos buenos y momentos malos, pero siempre dándome nuevas ideas y ánimos para terminarlo, muchas gracias Encarnación Cruz. A todos los compañeros traumatólogos y médicos residentes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Costa del Sol, al personal de enfermería de quirófano y de la sala de hospitalización de traumatología, que me ayudaron en la recogida de datos, muestras óseas y analíticas de los pacientes. Al laboratorio de análisis clínico del Hospital Costa del Sol por su colaboración en la obtención de resultados analíticos, preparación y envío de las muestras óseas. Al departamento de Histología de la Universidad de Granada, en especial a D. Antonio Campos por la magnífica disposición de colaboración en nuestro proyecto, sobre todo en el procesamiento y análisis de las muestras óseas. A la unidad de apoyo a la investigación del Hospital Costa del Sol, y en especial a Francisco Rivas por la paciencia en la elaboración de la estadística. A todos los que han estado siempre a mi lado, dándome ánimos en los momentos en los que uno se queda sin fuerzas para seguir, cuando la cuesta se pone muy empinada, allí están, azuzándote y empujándote para seguir subiendo y llegar a la meta. Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia, a mis padres Juan Ramón y María Josefa, por haber creído siempre en mi, a mi hermana, y en especial a mi

mujer Inmaculada y a mis hijas Lucía y Carmen, gracias por todas esas horas que me habéis “prestado” para poder trabajar, gracias por entenderme cuando ni yo mismo me entendía, gracias por apoyarme y ser el motor de mi vida.

Sin vuestro apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa.

“A todos los que me apoyaron a escribir y concluir esta tesis.

Para ellos es esta dedicatoria por su apoyo incondicional”

Resumen

Introducción.

Se entiende por fractura de cadera a la localizada en el extremo proximal del fémur que puede producirse a cualquier edad, aunque casi en el 90% de los casos ocurre en personas mayores de 64 años, siendo el 78% mujeres. Su incidencia aumenta exponencialmente y supone un importante problema de salud pública, no solo por la altísima prevalencia y la morbimortalidad que generan sino también por los costes directos e indirectos que ocasionan.

Entre los factores de riesgo para sufrir una fractura de cadera destacan la edad y el sexo, la baja densidad mineral ósea, un significativo deterioro cognitivo, el consumo de ciertos medicamentos (corticoesteroides, anticonvulsivantes, benzodiacepinas), el estilo de vida sedentario y determinadas enfermedades como la diabetes o la artritis reumatoide. Se cita habitualmente como causa necesaria a la osteoporosis.

Las actuales estrategias de prevención de fracturas se fundamentan en el cribado de la osteoporosis mediante densitometría ósea y el tratamiento de la baja densidad ósea mediante fármacos antiresortivos y otros de más reciente aparición, sin que ello haya disminuido la incidencia de fractura de cadera.

Numerosos estudios demuestran que el principal factor de riesgo de fractura en las personas ancianas son las caídas y no la osteoporosis. Por ello, la prevención de las caídas es un abordaje lógico para evitar la fractura de cadera. Actuaciones como el ejercicio y el entrenamiento de la marcha seguidos por la reducción en el número y dosificación de fármacos psicotropos, refuerzo dietético con vitamina D y calcio y la evaluación y modificación de obstáculos domésticos en poblaciones de alto riesgo, así como otras medidas específicas como la cirugía preferente de cataratas y el marcapasos cardíaco cuando esté indicado, disminuyen las fracturas de cadera.

Existe en la bibliografía una corriente que establece la hipótesis de que las fracturas de cadera no se producen debido a osteoporosis, sino a caídas, y que previniendo estas se disminuye el riesgo de fracturas de cadera.

Hipótesis

Los objetivos de esta Tesis Doctoral se dirigen a la verificación de falsabilidad de la "hipótesis osteoporótica" en las fracturas de cadera, según la cual la densidad ósea y composición mineral del tejido óseo en la población con fractura de cadera es menor que en aquella sin fractura y esto condiciona dicha fractura, siendo esta la hipótesis operativa.

Material y método.

Proyecto de investigación preclínica y clínica, prospectivo observacional de tipo transversal con dos cohortes prospectivas una diana de pacientes con diagnóstico de fractura de cadera aguda no tumoral y otra control de pacientes sin diagnóstico de fractura de cadera para tratamiento mediante artroplastia de cadera y con edad entre 63-85 años.

Se incluyeron cuarenta pacientes tratados con artroplastia de cadera, 20 con fractura del cuello femoral y otros 20 con coxartrosis con un mismo protocolo diagnóstico, profilaxis antibiótica, anestésico, quirúrgico y antitrombótico. Se estudiaron variables personales, antropométricas, sanguíneas y tisulares óseas. Se extrajo a cada paciente del estudio, 2 tubos de hemograma, 2 tubos de bioquímica 9 ml y 1 tubo de coagulación para estudio de variables sanguíneas, así como 5 muestras de tejido óseo de la metáfisis proximal femoral para estudio mediante microscopía óptica y análisis microanalítico.

Resultados.

No existen diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo y riesgo anestésico ASA. Existen diferencias en las alteraciones mentales, siendo más frecuentes en el grupo fracturas ($p=0.001$).

El índice de masa corporal está disminuido en pacientes con fractura de cadera ($p=0.047$) así como las proteínas, tanto totales ($p=0.020$), como la albúmina ($p=0.049$) y prealbúmina (0.014). Los estudios de bioimpedancia eléctrica muestran

diferencias en cuanto al peso corporal en % ($p=0.035$), en Kilogramos (kg) ($p=0.023$) y en grasa corporal en Kilogramos ($p=0.004$), siendo mayor en el grupo Coxartrosis. Hay diferencias en las mujeres respecto al peso corporal en Kg ($p=0.05$), grasa corporal kg ($p=0.01$) siendo mayor en coxartrosis no existiendo diferencias significativas en la masa magra en Kg. El estudio multifrecuencia del ángulo de fase (1-10-25-50-75 -100 y 150 KHz.), presenta mejores resultados en grupo de coxartrosis indicando que los pacientes con fractura de cadera tienen peor estado nutricional y de hidratación.

Los parámetros analíticos glucosa, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico, folato, vitamina B12, coagulación, TSH, T4 libre, testosterona, sulfato DHEA, insulina, hemoglobina glicosilada, SHBG y los marcadores de formación ósea, como la osteocalcina y el propéptido amino del procolágeno tipo I (PINP-I) y de reabsorción ósea el β -CrossLaps no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número, área, ancho y distancia intertrabecular entre ambos grupos. Sí se obtuvieron diferencias en cuanto a la longitud de las trabéculas, mayor en los pacientes con coxartrosis ($p=0.002$), pero no cuando se compararon los grupos por sexo. Al compararlos por edad, se observó una distancia intertrabecular mayor en los mayores de 75 años ($p=0.036$) pero no diferencias en el resto de las mediciones.

Los niveles séricos de Na ($p=0.016$), K ($p=0.003$), Ca ($p=0.03$), P ($p<0.01$) y vitamina D ($p<0.01$) estuvieron bajos en el grupo con fractura mientras que los niveles de PTH ($p=0.024$) y PCR ($p<0.001$) aumentados. No se observaron diferencias significativas en el análisis microanalítico cuantitativo en los niveles óseos de Ca, P o índice Ca/P, ni correlación entre los niveles séricos y óseos de Ca y P (Ca-0.197: $p=0.314$; P -0.274: $p=0.158$). La regresión lineal múltiple no encontró correlación entre el diagnóstico, los niveles de vitamina D y los niveles óseos de Ca y P.

Conclusiones.

La desnutrición condiciona una mayor frecuencia de caídas y morbimortalidad en pacientes con fractura de cadera. A pesar de la disminución sérica de los niveles de Ca y P en los pacientes con fractura de cadera, no se observó correlación con los niveles óseos, que fueron similares entre ambos grupos. Existen diferencias en la estructura ósea orgánica en cuanto a longitud y distancia intertrabecular. No existe correlación en los niveles de vitamina D sérica y los niveles óseos de Calcio y Fósforo entre pacientes con fractura de cadera y coxartrosis. Las líneas de tratamiento en la osteoporosis deben dirigirse a aumentar la síntesis de trabéculas óseas que refuercen su estructura, aunque ninguno de estos tratamientos previenen las caídas, por lo que también deben tener implicaciones sobre la nutrición previa a la fractura.

Índice.

Figuras.....	19
Gráficas.	20
Tablas.	21
Abreviaturas.	22
1 .Introducción.	27
Hipótesis y Objetivos	31
2. Hipótesis y Objetivos.....	33
2.1. Argumentación de las hipótesis.....	33
2.2. Objetivos.....	34
2.2.1. Objetivos Generales.	34
2.2.2. Objetivos Específicos.....	34
2.2.2.1. Estado nutricional del paciente	34
2.2.2.2. Variables del metabolismo óseo	34
2.2.2.3. Mineralización ósea	34
2.2.2.4. Morfología y distribución trabecular ósea	35
2.3. Hipótesis.	35
2.3.1. Relevancia de la hipótesis.....	35
3.- Planteamiento.	39
3.1. Algoritmo.....	39
4.- Material y Método.....	43
4.1. Grupos de estudio.	43
4.2. Criterios de selección.	43
4.2.1 Criterios de inclusión.....	43
4.2.2 Criterios de exclusión.....	43
4.3. Variables a estudio.....	44
4.4. Procedimientos.....	45
4.4.1. Consentimiento informado.....	45

4.4.2. Recogida inicial de datos.	45
4.4.3. Procedimiento Anestésico, Profilaxis antibiótica y antitrombótica.	46
4.4.4. Procedimiento quirúrgico.	46
4.5. Estado nutricional y metabolismo óseo.	47
4.5.1. Estudio antropométrico.....	47
4.5.1.1. Talla y peso	47
4.5.1.1.1 Estimación talla	47
4.5.1.1.2. Estimación del peso.....	50
4.5.1.2. Pliegues cutáneos	52
4.5.1.3. Fuerza Muscular.....	53
4.5.1.4. Impedancia bioeléctrica.	54
4.5.1.5. MNA Mini Nutricional Assesment-short Form.	55
4.6. Toma de muestras.....	56
4.6.1. Muestras sanguíneas.....	56
4.6.1.1. Procesamiento de muestras en laboratorio.	57
4.6.1.2. Parámetros analíticos en sangre.....	59
4.6.1.3. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.	61
4.6.1.3.1. Marcadores de Formación Ósea.	62
4.6.1.3.2. Marcadores de Resorción Ósea.	63
4.6.2 Muestras óseas	64
4.6.2.1. Toma de muestras en quirófano.....	64
4.6.2.2. Procesamiento de muestras en laboratorio.	65
4.6.2.4. Estudio Histopatológico muestra ósea.....	67
4.6.2.4. 1. Estudio histopatológico mediante microscopía óptica.	67
4.6.2.4. 2. Estudio histopatológico mediante microscopía electrónica	69
4.6.2.4.2.1. Análisis Microanalítico Cualitativo.	69
4.6.2.4.2.2. Análisis Microanalítico Cuantitativo.....	70
4.7. Análisis estadístico	71
4.7.1. Tamaño muestral.	71

4.7.2. Plan estadístico.....	71
4.7.3. Limitaciones del estudio.....	71
4.8. Recursos.....	72
5. Resultados.....	75
5.1 Análisis descriptivo y bivariado.....	75
5.1.1 Sexo, Edad, Riesgo ASA.....	75
5.1.2. Tipo de intervención.....	76
5.1.3. Mecanismo de producción.....	77
5.1.4. Función previa.....	77
5.1.5. Alteraciones sensoriales: Déficit visual y auditivo.....	78
5.1.6. Enfermedad mental.....	79
5.1.7. Apoyo Sociofamiliar.....	79
5.1.8. Hábitos tóxicos.....	80
5.1.9. Enfermedades concomitantes.....	81
5.1.10. Índice de masa corporal.....	81
5.1.11. Fuerza muscular: Dinamometría.....	82
5.1.12. Impedancia Bioeléctrica.....	83
5.1.12.1.Ángulo de fase.....	84
5.1.13. Mini Nutritional Assesment (Short Form).....	85
5.1.14. Glucosa, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico.....	86
5.1.15. Proteínas e Iones.....	86
5.1.16. Folato, Vitamina B12, Vitamina D.....	89
5.1.16.1. Vitamina D * Grupo diagnóstico *Sexo.....	89
5.1.17. Hemograma.....	90
5.1.18. Coagulación.....	92
5.1.19. Hormonas y metabolismo óseo.....	92
5.1.19.1. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.....	93
5.1.20. Estudios mediante microscopía electrónica del hueso.....	94
5.1.20.1. Análisis Microanalítico Cualitativo óseo.....	94

5.1.20.2. Análisis Microanalítico Cuantitativo óseo	96
5.1.20.2.1. Análisis microanalítico cuantitativo * Grupo Diagnóstico	96
5.1.20.2.2. Análisis microanalítico cuantitativo / Edad <75> / Sexo..	97
5.1.21. Análisis histológico mediante microscopía óptica	98
5.1.21.1. Microscopía óptica * Diagnóstico / Sexo / Edad.....	98
5.2. Correlación niveles séricos - niveles óseos de calcio y fósforo.....	101
5.3. Regresión lineal múltiple.....	101
6. Discusión.....	105
7. Conclusiones.....	129
8. Relevancia Clínica y Social.....	133
9. Bibliografía.....	137
10. Publicaciones y Ponencias relacionadas con la Tesis Doctoral.....	157
10.1. Publicaciones.....	157
10.2. Ponencias.....	157
11. Otras publicaciones 2015-2020.....	161
12. Proyectos de investigación.....	167
13. Anexos.....	171
13.1 Consentimiento informado del proyecto de investigación.....	171
13.2. Formularios para historia clínica anamnesis y exploración física.....	174
13.3. Artículos Aval Tesis Doctoral.....	176

Figuras.

- Figura 1: Posición en decúbito lateral con abordaje anterolateral para la realización de la artroplastia de cadera.
- Figura 2: Medición de la longitud talón rodilla en paciente encamado.
- Figura 3: Estimación de la talla a partir de la longitud de la rodilla.
- Figura 4: Estimación de la talla a partir del arco del brazo.
- Figura 5: Medición del perímetro del brazo con cinta métrica flexible en paciente encamado.
- Figura 6-7: Plicómetro Holtain AW 610. Medición de pliegue bicipital en paciente encamado.
- Figura 8-9: Dinamómetro de mano hidráulico Jamar SP-5030J1 y medición de fuerza en mano derecha en paciente encamado.
- Figura 10-13: Medición de bioimpedancia mediante sistema Medisystem pro1 analizador multifrecuencia de composición corporal.
- Figura 14: Modelo solicitud de biomarcadores sanguíneos que se realiza al ingreso del paciente en sala de hospitalización.
- Figura 15-16: Tubos de alícuotas para seroteca rotulados con el número de petición, iniciales del paciente y el número de historia clínica.
- Figura 17-18: Tubos de alícuotas a -20° para determinación de Paratohormona, Vitamina D e Insulina.
- Figura 19-20: Almacenaje en cajas específicas para el estudio y en congelador a -80°C en el área de laboratorio.
- Figura 21-23: Obtención de la muestra ósea de la zona metafisaria proximal del fémur (marcado en verde) mediante cureta dentada.
- Figura 24-29: Las muestras obtenidas se dividen en dos partes iguales, y tras lavado y secado se introducen dos muestras en cada criovial identificado para su procesamiento.
- Figuras 30-31: Congelación rápida en sistema Histobath y conservación en congelador a -80° .

- Figura 32-33: Caja de poliexpan con nieve carbónica preparada para introducir las muestras óseas para su transporte.
- Figura 34-35: Microscopio óptico Nikon Eclipse i90 para la obtención de las imágenes de microscopía óptica a 4x.
- Figura 36: Espectro microanalítico cualitativo de muestra ósea donde se observan los componentes Carbono, Oxígeno, Sodio, Magnesio, Potasio, Fósforo y Calcio de un paciente con coxartrosis.
- Figura 37: Espectro microanalítico cualitativo de muestra ósea donde se observan los componentes Carbono, Nitrógeno, Oxígeno, Sodio, Magnesio, Potasio, Fósforo y Calcio de un paciente con fractura de cadera.
- Figura 38: Imagen microscopía óptica a 4x de paciente con coxartrosis.
- Figura 39: Imagen microscopía óptica a 4x de paciente con fractura de cadera.
- Figura 40: Imagen microscopía óptica a 4x de paciente mayor de 75 años con fractura de cadera.

Gráficas.

- Gráfica 1: Tipo de artroplastia implantada.
- Gráfica 2: Mecanismo de producción fractura cadera.
- Gráfica 3: Función previa y ayudas para la marcha según grupo diagnóstico.
- Gráfica 4: Déficit visual o auditivo.
- Gráfica 5: Presencia de enfermedad mental con diagnóstico de Alzheimer, Parkinson o Demencia Senil.
- Gráfica 6: Apoyo sociofamiliar según grupo diagnóstico.
- Gráfica 7: Consumo de tabaco (paq /día), alcohol (copas/día) y café (tazas/día).
- Gráfica 8: Presencia de enfermedades concomitantes.
- Gráfica 9: Índice de masa corporal donde se observa que es más elevado en pacientes con coxartrosis.

- Gráfica 10: Dinamometría manos. a: mano derecha, b: mano izquierda.
- Gráfica 11: Estudio multifrecuencia del ángulo de fase en 1-10-25-50-75 -100 y 150 Khz.
- Gráfica12: Mini Nutritional Assesment (Short Form).
- Gráfica 13: Niveles de proteínas. a: Proteínas totales, b: Albúmina, c: Prealbúmina, d: Proteína C reactiva.
- Gráfica 14: Niveles de iones en sangre: a: Calcio, b: Fósforo, c: Sodio, d: Potasio.
- Gráfica 15: Niveles séricos de Vitamina D por grupo diagnóstico y sexo.
- Gráfica 16: Niveles de leucocitos por grupo diagnóstico.
- Gráfica 17: Niveles de Paratohormona en sangre según grupo diagnóstico.
- Gráfica 18: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. a: Osteocalcina, b: Procolageno tipo I N- terminal, c: β -CrossLaps.
- Gráfica 19: Niveles óseos de a: Calcio, b: Fósforo. c: Índice calcio/fósforo.
- Gráfica 20: Medición de la longitud de las trabéculas según grupo diagnóstico y distancia intertrabecular según edad paciente.

Tablas.

- Tabla 1: Variables incluidas en el estudio. Personales, antropométricas, sanguíneas y tisulares óseas.
- Tabla 2: Sexo, edad y riesgo ASA.
- Tabla 3: Medición de fuerza muscular mediante dinamometría en ambas manos.
- Tabla 4: Resultados de bioimpedancia eléctrica por grupo diagnóstico y por grupo diagnóstico y sexo.
- Tabla 5: Ángulo de fase por grupo diagnóstico.
- Tabla 6: Bioquímica con glucosa, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico.
- Tabla 7: Niveles de proteínas por grupo diagnóstico.
- Tabla 8: Niveles de iones en sangre.

- Tabla 9: Niveles séricos de folato, vitamina B12 y vitamina D.
- Tabla 10: Niveles séricos de vitamina D por grupo diagnóstico y sexo.
- Tabla 11: Resultados hemograma.
- Tabla 12: Coagulación.
- Tabla 13: Niveles de hormonas en sangre.
- Tabla 14: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.
- Tabla 15: Niveles de calcio, fósforo e Índice calcio /fósforo en muestras óseas obtenidas.
- Tabla 16: Análisis microanalítico cuantitativo / Edad <75> / Sexo.
- Tabla 17: Resultados de las mediciones por microscopía óptica, según diagnóstico, sexo y edad de los pacientes.

Abreviaturas.

- ACT: Agua corporal total.
- AF: Ángulo de fase.
- ASA: Clasificación de la American Society of Anesthesiologists.
- BIA: Bioimpedancia eléctrica.
- BKGD: Background, fondo o radiación no característica.
- Ca: Calcio.
- CPS: Cuentas por segundo.
- DHEA: Dehidroepiandrosterona.
- DMO: Densidad mineral ósea.
- DXA: Absorción de rayos X de emisión dual.
- EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.
- FA: Fosfatasa Alcalina.
- GGT: Gamma-glutamyl transferasa.
- GH: Hormona del crecimiento.
- GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa.
- GPT: Glutamato piruvato transaminasa.

- HbA1: Hemoglobina glicosilada.
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- IGF-I: Insulin-like growth factor-1.
- IMC: Índice de masa corporal.
- INP: Índice nutricional pronóstico.
- INR: Índice internacional normalizado.
- LDH: Lactato deshidrogenasa.
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
- M: Mineralización.
- ME: Microscopía Electrónica.
- MG: Masa grasa.
- MLG: Masa libre de grasa.
- MO: Microscopía Óptica.
- P/B: Índice pico fondo.
- P: Fósforo.
- PCR: Proteína C reactiva
- PINP: Propéptidoaminoterminal del procolágenotipo I.
- PTH: Paratohormona.
- RAAS: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- RIQ: Rango intercuartílico.
- SDHEA: Dehidroepiandrosterona sulfato.
- SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.
- T4: Tiroxina.
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides.
- VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

Introducción

1 .Introducción.

Se entiende por fractura de cadera a la localizada en el extremo proximal del fémur que puede producirse a cualquier edad, aunque casi en el 90% de los casos ocurre en personas mayores de 64 años, siendo el 78% mujeres [1].

Su incidencia aumenta exponencialmente desde los 107 casos por 100.000 ancianos y año entre los 65 y los 69 años hasta los 3.992 casos por 100.000 ancianos y año para los mayores de 94 años. La mortalidad hospitalaria global es del 5%, oscilando en un rango de 2-3% a 7-8%, según las Comunidades Autónomas [1] y la estancia media hospitalaria en España varía entre 12-24 días. Por consiguiente, las fracturas de cadera suponen un importante problema de salud pública, no solo por la altísima prevalencia y la morbimortalidad que generan sino también por los costes directos e indirectos que ocasionan [2,3].

Entre los factores de riesgo para sufrir una fractura de cadera destacan la edad y el sexo, la baja densidad mineral ósea, un significativo deterioro cognitivo, el consumo de ciertos medicamentos (corticoesteroides, anticonvulsivantes, benzodiacepinas), el estilo de vida sedentario y determinadas enfermedades como la diabetes o la artritis reumatoide [4–6]. También se cita habitualmente como causa necesaria a la osteoporosis, definiéndose ésta como una densidad mineral ósea (DMO) con T-Score inferior a -2.5, medida por la absorción de rayos X de emisión dual (DXA) y que afecta al 30% de las mujeres y 12% de los hombres en algún momento de su vida [7].

Las actuales estrategias de prevención de fracturas se fundamentan en el cribado de la osteoporosis mediante densitometría ósea y el tratamiento de la baja densidad ósea mediante fármacos antiresortivos y otros de más reciente aparición. Los bifosfonatos reducen el riesgo relativo de fractura, pero existe comparativamente menor evidencia de que prevengan fracturas de cadera en la población anciana general más que en poblaciones seleccionadas de alto riesgo. Los requisitos para su administración son engorrosos y pueden causar efectos adversos

graves, haciendo que la adherencia al tratamiento sea notablemente escasa, alrededor del 50% [8–10].

Por otro lado, la densitometría ósea no proporciona una estimación fiable de la auténtica densidad mineral ósea del individuo. El principio del escaneo planar mediante absorciometría de rayos X de doble energía y el procesamiento de los datos pueden infravalorar o sobreestimar la densidad mineral ósea entre un 20-50% [11–13]. Además, la variabilidad entre los diferentes dispositivos comercializados oscila entre el 6% y el 15% [14].

La DMO proporciona escasa información del riesgo de fractura. La escala de Black o Índice Fracture es un método simple de evaluación de factores de riesgo clínico (edad, antecedente de fractura, fractura de cadera materna, peso, tabaquismo y capacidad para levantarse de un asiento sin usar los brazos) que puede predecir fracturas en mujeres postmenopáusicas tan bien como la DMO [9]. Añadir a esta información la medida de la DMO mediante densitometría apenas mejora la capacidad predictiva de riesgo en la fractura de cadera o en otras localizaciones [9]. El número de caídas del paciente en el año anterior está fuertemente asociado con el riesgo de fractura de la cadera, y este riesgo es independiente de la edad, el sexo y la DMO [15].

Numerosos estudios demuestran que el principal factor de riesgo de fractura en las personas ancianas son las caídas y no la osteoporosis [16–19]. Por ello, la prevención de las caídas es un abordaje lógico para evitar la fractura de cadera. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos aleatorizados demuestran que al menos se pueden evitar el 15% de las caídas en pacientes ancianos, y algunos estudios demuestran incluso una reducción del 50% [16,20,21].

La evidencia científica es más constante en la demostración de actuaciones como el ejercicio y el entrenamiento de la marcha [22–24] seguidos por la reducción en el número y dosificación de fármacos psicotropos, refuerzo dietético con vitamina

D y calcio y la evaluación y modificación de obstáculos domésticos en poblaciones de alto riesgo [16,25].

Algunos ensayos aleatorizados respaldan actuaciones más específicas en la prevención de caídas como la cirugía preferente de cataratas y el marcapasos cardíaco cuando estén indicadas, así como el uso de dispositivos antideslizantes y estabilizadores de la marcha cuando se camine en exteriores en pavimentos resbaladizos [16,26,27]. Los estudios sobre el tratamiento de las discapacidades, como la cirugía de cataratas, han demostrado que las mejoras en la prevención de caídas disminuyen la incidencia de las fracturas y otros problemas asociados [28].

No existen estudios sobre prevención de caídas con potencia suficiente para definir las fracturas como variable de resultado principal. Sin embargo, diversos estudios aleatorizados informan de que la prevención de caídas en ancianos también reduce el número de fracturas, a veces alrededor del 50% [26,29–34]. Un metaanálisis de ensayos de intervenciones para evitar caídas demostró que el riesgo relativo de caídas lesivas podría reducirse en la misma proporción que las caídas sin lesiones (35%) [22].

Existe en la bibliografía una corriente que establece la hipótesis de que las fracturas de cadera no se producen debido a osteoporosis, sino a caídas, y que previniendo estas se disminuye el riesgo de fracturas [35] y, por tanto, el gasto farmacéutico para el tratamiento de la osteoporosis con objeto de prevenir fracturas de cadera, debería redirigirse a programas de prevención de caídas.

Hipótesis y Objetivos

2. Hipótesis y Objetivos.

2.1. Argumentación de las hipótesis.

Durante los últimos años han aparecido en el arsenal terapéutico diversos fármacos con el objetivo de tratar la osteoporosis, bajo el argumento de que, siendo ésta la causa de las fracturas de cadera, el tratamiento de la osteoporosis disminuiría la incidencia acumulada anual. De este modo se ha categorizado a la osteoporosis no como causa concurrente sino como causa necesaria. Sin embargo, el tratamiento de la osteoporosis no solo no ha disminuido la incidencia anual de casos sino que ha supuesto un coste añadido [36] con un efecto terapéutico que comienza a ser discutido. Ciertamente, el debate sobre el origen de las fracturas de cadera ha sido dirigido por la industria farmacéutica hacia la osteoporosis y su tratamiento [37].

Indudablemente las fracturas de cadera de origen no tumoral van precedidas de un traumatismo y por ello es importante la prevención del mismo. El origen del traumatismo puede situarse en las alteraciones sensoriales que presentan los pacientes ancianos, donde las fracturas de cadera encuentran su población diana.

Este razonamiento llevaría a la reorientación de las políticas de salud pública donde los recursos destinados a los costosos tratamientos de la osteoporosis podrían dirigirse hacia tratamientos de las alteraciones que provocan las caídas. Esta visión social del problema incita a crear nuevas líneas de investigación dentro de un Sistema Nacional de Salud. Las líneas de investigación podrían clasificarse en dos perfiles fundamentales y complementarios. Una de naturaleza epidemiológica: la relación de causalidad entre caída y antecedentes patológicos personales, y otro de naturaleza básica: el estudio de las posibles diferencias del tejido óseo fundamentalmente en lo que respecta a su densidad histológica y mineralización entre dos poblaciones de similar edad y antecedentes, una con fractura y otra sin ella.

2.2. Objetivos.

Los objetivos de este trabajo se dirigen a una verificación de falsabilidad de Popper [38] tomando la "hipótesis osteoporótica" según la cual la densidad ósea y composición mineral del tejido óseo en la población con fractura de cadera es menor que en aquella sin fractura lo que facilita la aparición de esta condición.

2.2.1. Objetivos Generales.

Conocer si existen diferencias en la densidad y composición mineral del tejido óseo entre dos grupos de pacientes, con variables controladas, caracterizados por tener, uno de ellos, fractura de cadera y el otro por no tenerla. Este objetivo permitirá concluir si existe asociación causal entre la naturaleza del hueso y la fractura de cadera.

2.2.2. Objetivos Específicos.

2.2.2.1. Conocer el estado nutricional del paciente mediante análisis antropométrico, dinamometría, bioimpedancia eléctrica, encuestas de evaluación nutricional y parámetros analíticos, a fin de establecer una correlación con las variables anteriores.

2.2.2.2. Conocer algunas variables del metabolismo óseo, con el fin de analizar si existe asociación causal entre la naturaleza del hueso y la fractura de cadera. Para ello se estudian marcadores de osteoformación como la Osteocalcina y el Propéptidoaminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y de degradación como el β -CrossLaps.

2.2.2.3. Conocer la mineralización ósea mediante estudio analítico de la fase mineral utilizando microscopía electrónica. Con análisis microanalítico cualitativo:

Calcio (Ca), Fósforo (P), y otros elementos detectados y análisis microanalítico cuantitativo de Calcio, Fósforo e Índice Ca/P.

2.2.2.4. Conocer la morfología y distribución trabecular ósea en los pacientes fracturados de cadera en relación con los no fracturados. Para este objetivo se realiza un estudio histológico mediante microscopía óptica, observando las variables: área hueso / total muestra, número de trabéculas, longitud, ancho y distancia entre trabéculas.

A partir de estos objetivos se establece la hipótesis operativa.

2.3. Hipótesis.

- **Hipótesis operativa.** La densidad ósea y composición mineral del tejido óseo en la población con fractura de cadera es menor que en aquella sin fractura.

- **Hipótesis nula.** La densidad ósea y composición mineral del tejido óseo entre dos poblaciones de ancianos iguales con variables controladas, una con fractura de cadera y otra sin ella, es similar.

- **Hipótesis alternativa.** La densidad ósea y composición mineral del tejido óseo en la población con fractura de cadera es mayor que en aquella sin fractura.

2.3.1. Relevancia de la hipótesis.

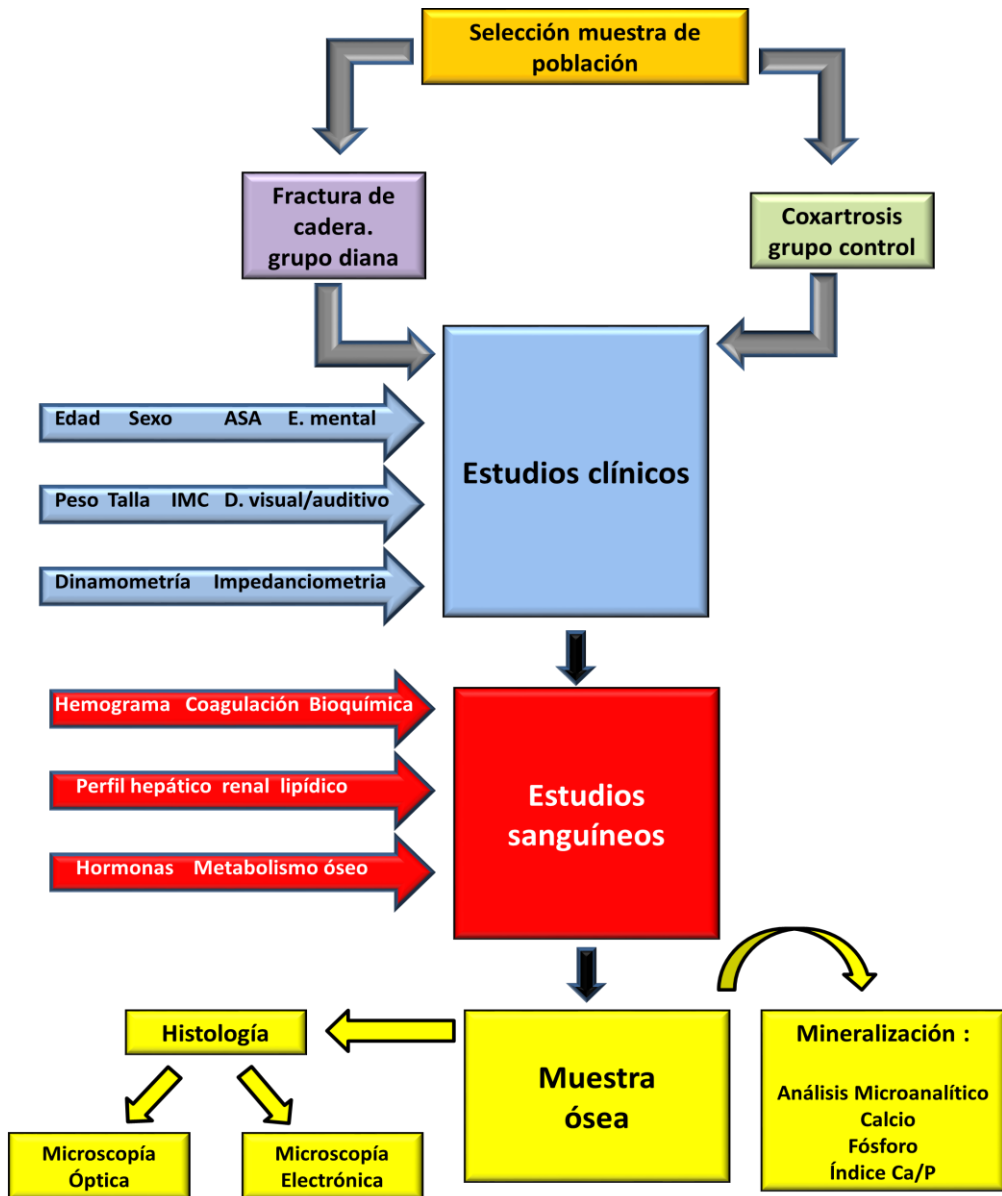
Tras verificación de la hipótesis se establecen nuevas hipótesis cuya relevancia clínica consiste en analizar si los recursos destinados al tratamiento de la osteoporosis como causa de las fracturas de cadera deben reorientarse o no al tratamiento de la osteoporosis o de las alteraciones que originan las caídas.

Algoritmo planteamiento del estudio

3.- Planteamiento.

3.1. Algoritmo.

El algoritmo elaborado para la realización del proyecto es el siguiente:



Material y Método

4.- Material y Método.

Proyecto de investigación preclínica y clínica, prospectivo observacional de tipo transversal con dos cohortes prospectivas: una diana y otra control.

4.1. Grupos de estudio.

Grupo 1. Pacientes ingresados *con el diagnóstico de fractura de cadera* para intervención quirúrgica con artroplastia de cadera (grupo casos).

Grupo 2. Pacientes ingresados *sin el diagnóstico de fractura de cadera* para intervención quirúrgica con artroplastia de cadera cuyas variables independientes sean no significativas (grupo control).

4.2. Criterios de selección.

4.2.1 Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de fractura de cadera aguda no tumoral con edad entre 63-85 años.
2. Pacientes sin diagnóstico de fractura de cadera para tratamiento mediante artroplastia de cadera con edad entre 63-85 años.

4.2.2 Criterios de exclusión.

1. Pacientes con enfermedad que interfiera directamente con el metabolismo óseo.
2. Pacientes con tratamiento actual o antecedentes de tratamiento farmacológico contra la *osteoporosis*.
3. Pacientes con ovariectomía o menopausia precoz.
4. Pacientes con fractura patológica o coxartrosis secundaria a enfermedad no mecánica.
5. Pacientes con antecedentes de fractura de cadera ipsilateral.
6. Trastorno psiquiátrico grave.
7. Ingreso hospitalario concurrente.
8. Esperanza de vida inferior a 6 meses (análisis retrospectivo).

4.3. Variables a estudio.

En la tabla 1 se presentan las variables personales, antropométricas, sanguíneas y tisulares óseas estudiadas.

PERSONALES			HEMOGRAMA Y COAGULACION		
Edad	Sexo	Grupo diagnóstico	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Mecanismo producción	Función previa	Ámbito socio familiar	Sodio (mEq/L)	Potasio (mEq/L)	PCR (mg/dl)
ASA	Déficit visual	Déficit Auditivo	Leucocitos (10-3/uL)	Hematías (10-3/uL)	Hemoglobina (g/dl),
Enfermedad Mental	Hábitos tóxicos	MNA-short Form	VCM (fl)	HCM (pg),	MCHC (g/dl)
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS			RDW-CV (%)	Plaquetas (10-3/uL)	Neutrófilos (%)
Peso	Talla	IMC	Linfocitos (%)	Monocitos (%)	Eosinófilos (%),
Dinamometría	Impedanciometría		Basófilos (%)	INR	TPTA ratio
PERFIL HEPÁTICO			Tiempo de protrombina (sg)	PT ratio	T. de Tromboplas. parcial activada (seg)
GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L),	BIOQUÍMICA		
FA (U/L)	Bilirrubina total (mg/dl),	LDH (U/L),	Albúmina (g/dl)	Prealbúmina (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)
PERFIL LIPÍDICO			Alfa 1(%)	Alfa 2(%)	Cociente albúmina/globulina
Triglicéridos (mg/dl),	Colesterol (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)	Beta 1 (%)	Gamma (%),	Folato (ng/dl)
HORMONAS Y METABOLISMO OSEO			Ca (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	Vit B12 (pg/ml)
Vit D (ng/ml)	TSH (mU/ml)	T4 libre (ng/dl)	Hemoglobina glicosilada (%)		
Testosterona (ng/mL)	Sulfato DHEA	PTH (pg/mL)	ESTUDIO MICROANALÍTICO HUESO		
Insulina (mU/L)	SHBG (nmol/L)	Osteocalcina (ng/ml)	Cualitativo	Ca	P
Procolágeno Tipo I (PINP: ng/ml)	β-CrossLaps (ng/ml)		Índice Ca/P	Cuantitativo	
			ESTUDIO MICROSCOPIA OPTICA HUESO		
			Núm. Trabéculas	Longitud	Ancho
			Área	Distancia Trabéculas	

Tabla 1: Variables incluidas en el estudio. Personales, antropométricas, sanguíneas y tisulares óseas.

4.4. Procedimientos.

4.4.1. Consentimiento informado.

Este proyecto fue aprobado por el comité ético y la comisión de investigación del Hospital Costa del Sol en acta del 9 de Julio de 2010, previa valoración del cumplimiento de las normas de protección de los derechos, de la seguridad y bienestar de los pacientes participantes en el estudio. Comprobaron la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones y materiales necesarios, así como la de los métodos y documentos utilizados para la recogida de datos y la información a los pacientes con el fin de obtener los consentimientos informados.

Todos los pacientes firmaron:

- Consentimiento informado para el procedimiento quirúrgico según el diagnóstico registrado de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) y la Junta de Andalucía, que fueron aprobados por la comisión de Historias Clínicas del Hospital Costa del Sol .
- Consentimiento informado para formar parte de este proyecto de investigación, el cual fue revisado y autorizado por el comité ético y la comisión de investigación del Hospital Costa del Sol en acta del 9 de Julio de 2010. (Ver anexo)

4.4.2. Recogida inicial de datos.

Al ingreso hospitalario de los pacientes, en el caso de las fracturas y en la visita de consultas externas en el caso de coxartrosis, siempre que se cumplan los criterios de inclusión/exclusión se realiza la firma del Consentimiento Informado para participar en el estudio y la recogida de datos de los antecedentes, anamnesis y exploración que se archivan en un documento elaborado para tal fin (ver anexo) y en el que se incluyen los siguientes parámetros:

- Sexo/Edad/Número de Historia Clínica/Datos filiación.

- Mecanismo de producción (en caso de fracturas).
- Grado de dependencia y función previa (deambula sólo/ayuda de 1, 2 muletas ó andador/ cama-sillón).
- Déficit visual o auditivo.
- Enfermedad Mental.
- Vive sólo/familiares/residencia.
- Tratamiento domiciliario.
- Consumo tabaco, alcohol, café.
- Fecha de menopausia (en el caso de mujeres).
- Enfermedades concomitantes.

4.4.3. Procedimiento Anestésico, Profilaxis antibiótica y antitrombótica.

Anestesia raquídea y sedación utilizada habitualmente para artroplastia en ambos grupos. Una dosis (1.000 mg) de profilaxis antibiótica de cefalosporina de 1ª generación (cefazolina sódica) durante 3 días, según protocolo estandarizado por comisión de infecciones para los pacientes intervenidos con fractura y de 24h para aquellos con cirugía electiva, en caso de alergia a penicilinas se utilizó vancomicina 1.000 mg o clindamicina 600 mg . La profilaxis se repitió cada 4 horas si prolongación de la cirugía. Para la profilaxis antitrombótica pautamos Heparina de bajo peso molecular, enoxaparina 4.000UI/30 días.

4.4.4. Procedimiento quirúrgico.

Grupo 1. Fractura de cadera tratada mediante artroplastia total o hemiartroplastia de cadera.

Grupo 2. Coxartrosis tratada mediante artroplastia total de cadera.

Posición en decúbito lateral mediante abordaje anterolateral [39,40] y técnica quirúrgica estandarizada universalmente para el tratamiento de fracturas de

cadera y coxartrosis mediante artroplastia bien cementada o no cementada, según edad y características morfológicas del acetábulo y del fémur.



Figura 1: Posición en decúbito lateral con abordaje anterolateral para la realización de la artroplastia de cadera.

4.5. Estado nutricional y metabolismo óseo.

La masa ósea y la calidad del hueso vienen determinadas por múltiples variables: genéticas, nutricionales, ambientales y del estilo de vida. En el paciente anciano confluyen una serie de circunstancias como el sedentarismo, la toma de múltiples fármacos, una alimentación inadecuada, diversas enfermedades y cambios hormonales que pueden influir en la salud ósea, generar desnutrición calórico proteica y pérdida de masa muscular (sarcopenia) [41,42].

4.5.1. Estudio antropométrico.

A todos los pacientes de ambas cohortes se les realizó estudio antropométrico al ingreso que incluye:

4.5.1.1. Talla y peso.

Peso en kilogramos y talla en centímetros en el caso de que el paciente o los familiares lo conozcan. En caso de no conocerlo, se realizará una estimación mediante el método descrito a continuación.

4.5.1.1.1 Estimación talla:

- Longitud Talón/Rodilla: Calculado mediante cinta métrica, que se coloca en el epicóndilo externo del fémur, se desciende y pasa por maleolo externo, paralelo a tibia, hasta borde externo del pie, tomándose la medida en centímetros. Este método fue el preferido en el caso de no conocer la talla.



Figura 2: Medición de la longitud talón rodilla en paciente encamado.

La talla estimada según la longitud de la pierna puede consultarse en tablas publicadas (figura 3) [43] o con la siguiente fórmula :

$$\text{Mujer de 19 - 59 años: } (AR \times 1.86) - (A \times 0.05) + 70.25$$

$$\text{Mujer de 60 - 80 años: } (AR \times 1.91) - (A \times 0.17) + 75$$

$$\text{Varón de 19 - 59 años: } (AR \times 1.88) + 71.85$$

$$\text{Varón de 60 - 80 años: } (AR \times 2.08) + 59.01$$

AR = Longitud talón / rodilla

A = Edad

Talla estimada a partir de la longitud de la rodilla

T a l l a (m)	Hombre (18-59 años)	1,94	1,93	1,92	1,91	1,90	1,89	1,88	1,87	1,865	1,86	1,85	1,84	1,83	1,82	1,81
	Hombre (60-90 años)	1,94	1,93	1,92	1,91	1,90	1,89	1,88	1,87	1,86	1,85	1,84	1,83	1,82	1,81	1,80
	Longitud rodilla (cm)	65,0	64,5	64,0	63,5	63,0	62,5	62,0	61,5	61,0	60,5	60,0	59,5	59,0	58,5	58,0
T a l l a (m)	Mujer (18-59 años)	1,89	1,88	1,875	1,87	1,86	1,85	1,84	1,83	1,82	1,81	1,80	1,79	1,78	1,77	1,76
	Mujer (60-90 años)	1,86	1,85	1,84	1,835	1,83	1,82	1,81	1,80	1,79	1,78	1,77	1,76	1,75	1,74	1,73
	Longitud rodilla (cm)	65,0	64,5	64,0	63,5	63,0	62,5	62,0	61,5	61,0	60,5	60,0	59,5	59,0	58,5	58,0
T a l l a (m)	Hombre (18-59 años)	1,80	1,79	1,78	1,77	1,76	1,75	1,74	1,73	1,72	1,71	1,705	1,70	1,69	1,68	1,67
	Hombre (60-90 años)	1,79	1,78	1,77	1,76	1,74	1,73	1,72	1,71	1,70	1,69	1,68	1,67	1,66	1,65	1,64
	Longitud rodilla (cm)	57,5	57,0	56,5	56,0	55,5	55,0	54,5	54,0	53,5	53,0	52,5	52,0	51,5	51,0	50,5
T a l l a (m)	Mujer (18-59 años)	1,75	1,74	1,735	1,73	1,72	1,71	1,70	1,69	1,68	1,67	1,66	1,65	1,64	1,63	1,62
	Mujer (60-90 años)	1,72	1,71	1,70	1,69	1,68	1,67	1,66	1,65	1,64	1,63	1,625	1,62	1,61	1,60	1,59
	Longitud rodilla (cm)	57,5	57,0	56,5	56,0	55,5	55,0	54,5	54,0	53,5	53,0	52,5	52,0	51,5	51,0	50,5
T a l l a (m)	Hombre (18-59 años)	1,66	1,65	1,64	1,63	1,62	1,61	1,60	1,59	1,58	1,57	1,56	1,555	1,55	1,54	1,53
	Hombre (60-90 años)	1,63	1,62	1,61	1,60	1,59	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,53	1,52	1,51	1,49	1,48
	Longitud rodilla (cm)	50,0	49,5	49,0	48,5	48,0	47,5	47,0	46,5	46,0	45,5	45,0	44,5	44,0	43,5	43,0
T a l l a (m)	Mujer (18-59 años)	1,61	1,60	1,59	1,585	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,53	1,52	1,51	1,50	1,49	1,48
	Mujer (60-90 años)	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,53	1,52	1,51	1,50	1,49	1,48	1,47	1,46	1,45	1,44
	Longitud rodilla (cm)	50,0	49,5	49,0	48,5	48,0	47,5	47,0	46,5	46,0	45,5	45,0	44,5	44,0	43,5	43,0

Figura 3: Estimación de la talla a partir de la longitud de la rodilla.

- Longitud del arco del brazo: Con el codo en flexión, se coloca la cinta métrica desde acromion hasta olecranon. La medida se tomará en centímetros. La talla estimada según la longitud del arco del brazo puede consultarse en tablas referidas (figura 4) [43].

Talla estimada utilizando el arco del brazo																		
T a l l a (m)	Hombre (16-54 años)	1,97	1,95	1,94	1,93	1,92	1,90	1,89	1,88	1,86	1,85	1,84	1,82	1,81	1,80	1,78	1,77	1,76
	Hombre > 55 años	1,90	1,89	1,87	1,86	1,85	1,84	1,83	1,81	1,80	1,79	1,78	1,77	1,75	1,74	1,73	1,72	1,71
	Arco del brazo (cm)	99	98	97	96	95	94	93	92	91	90	89	88	87	86	85	84	83
T a l l a (m)	Mujer (16-54 años)	1,91	1,89	1,88	1,87	1,85	1,84	1,83	1,82	1,80	1,79	1,78	1,76	1,75	1,74	1,72	1,71	1,70
	Mujer > 55 años	1,86	1,85	1,83	1,82	1,81	1,80	1,79	1,77	1,76	1,75	1,74	1,73	1,71	1,70	1,69	1,68	1,67
	Arco del brazo (cm)	82	81	80	79	78	77	76	75	74	73	72	71	70	69	68	67	66
T a l l a (m)	Hombre (16-54 años)	1,75	1,73	1,72	1,71	1,69	1,68	1,67	1,65	1,64	1,63	1,62	1,60	1,59	1,58	1,56	1,55	1,54
	Hombre > 55 años	1,69	1,68	1,67	1,66	1,65	1,64	1,62	1,61	1,60	1,59	1,57	1,56	1,55	1,54	1,53	1,51	1,50
	Arco del brazo (cm)	82	81	80	79	78	77	76	75	74	73	72	71	70	69	68	67	66
T a l l a (m)	Mujer (16-54 años)	1,69	1,67	1,66	1,65	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,57	1,56	1,54	1,53	1,52	1,50	1,49	1,48
	Mujer > 55 años	1,65	1,64	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,52	1,51	1,50	1,49	1,47	1,46
	Arco del brazo (cm)	82	81	80	79	78	77	76	75	74	73	72	71	70	69	68	67	66

Figura 4: Estimación de la talla a partir del arco del brazo.

4.5.1.1.2. Estimación del peso:

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra no conocen su peso y que tras el ingreso y cirugía se produce una importante reducción del mismo, debemos obtener durante el ingreso unas medidas que ayuden al cálculo estimado del peso. Se realizaron medidas de tres perímetros: brazo, pantorrilla y cintura con una cinta métrica flexible para correcta adaptación a los perímetros.

- Perímetro braquial: Se realiza una marca en el punto medio de brazo, desde acromion al olécranon mediante cinta métrica. Después colocamos la cinta métrica en punto medio de esta distancia, y se rodea el brazo en ese punto, para medir su perímetro, sin aplicar presión excesiva. La medida se expresa en centímetros. Estudios poblacionales en Camerún demuestran que existe una fuerte correlación entre el índice de masa corporal y el perímetro braquial donde la influencia de otros factores como la edad y el sexo se minimiza mediante un

análisis multivariado que confirmó la correlación (OR = 0.543 IC al 95% = 0.46-0.65). El umbral del perímetro braquial utilizado para considerar nutrido al paciente fue de 27 cm con una sensibilidad del 95,3%, una especificidad de 67,6%, un valor predictivo positivo del 30,4% y un valor predictivo negativo del 99% [44]. En otro estudio transversal para evaluar la prevalencia de desnutrición entre las personas mayores en las zonas rurales de Ballabgarh, Haryana, India, se observó que la correlación entre el índice de masa corporal y el perímetro braquial era muy fuerte ($r = 0,88$; $P < 0,0001$). El análisis mostró que el perímetro braquial tiene una mayor capacidad para detectar la desnutrición entre las personas mayores que el grosor del pliegue del tríceps o la circunferencia de la pantorrilla [45].



Figura 5: Medición del perímetro del brazo con cinta métrica flexible en paciente encamado.

- Circunferencia pierna: Rodeamos la pantorrilla con la cinta métrica en su punto más ancho. La medida se anotará en centímetros.
- Perímetro de cintura: Determinamos el punto medio entre última costilla y cresta ilíaca. Después se rodea la cintura con cinta métrica en ese punto, sin ropa. La medida se anotará en centímetros.

4.5.1.2. Pliegues cutáneos:

Sistema de medida de la grasa subcutánea del paciente realizada con un plicómetro, que nos ayuda a la estimación del estado nutricional [46]. Para ello es necesaria la medida de pliegues en tres localizaciones: tricípital, bicipital y abdominal. Las mediciones se han realizado mediante un plicómetro Holtain AW 610 medidor panículo adiposo.

- Pliegue tricípital: En punto medio del brazo, sobre tríceps, se pellizca la piel y tejido subcutáneo. Debe evitarse coger músculo. Se coloca el Plicómetro, que debe permanecer perpendicular a pliegue subcutáneo. Es importante que la otra mano del investigador mantenga el pellizco durante la medida.

-Pliegue bicipital: En punto medio del brazo, sobre bíceps, se coge pellizco de piel y tejido subcutáneo. Debe evitarse coger músculo. Se coloca el Plicómetro, que debe permanecer perpendicular a pliegue subcutáneo. Es importante que la otra mano del investigador mantenga el pellizco durante la medida.

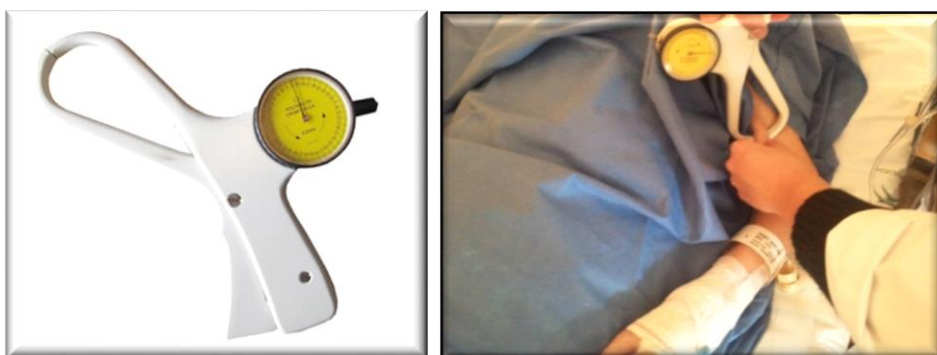


Figura 6-7: Plicómetro Holtain AW 610. Medición de pliegue bicipital en paciente encamado.

- Pliegue abdominal: Lateral, a 3-5 centímetros de la cicatriz umbilical, se coge pellizco de piel y tejido subcutáneo. El pliegue debe ser vertical. Debe evitarse coger músculo. Se coloca el Plicómetro, que debe permanecer perpendicular a pliegue subcutáneo. Es importante que la otra mano del investigador mantenga el pellizco durante la medida.

4.5.1.3. Fuerza Muscular:

La medición de la fuerza muscular del paciente se realiza con un dinamómetro, y de forma indirecta se calcula el estado nutricional. Es una forma objetiva de medida. Utilizamos dinamométricos hidráulicos, que son más fáciles de usar ya que el test lo han realizado pacientes frágiles con fractura de cadera, que componen el 50% de la muestra del estudio. Utilizamos un dinamómetro hidráulico de mano Jamar SP-5030 J1.

Se deben realizar tres medidas seguidas en cada mano, y pueden ser realizadas con el paciente en cama. La técnica de toma de medida es la que se describe a continuación:

- El Brazo en aducción, codo a 90°, antebrazo neutro y muñeca en dorsiflexión 30°. La aguja calibradora debe estar en 0. Tras la toma de cada medida, regresar el testigo a 0, girando la tuerca central de forma anti-horaria. Las mediciones se recogen en kilogramos, anotando la lateralidad y el número de veces que se realiza la medida. Posteriormente se calculará la media y la mediana de las 3 determinaciones. El proceso se repetirá de forma similar en la otra mano.



Figura 8-9: Dinamómetro hidráulico de mano Jamar SP-5030J1 y medición de fuerza en mano derecha en paciente encamado.

4.5.1.4. Impedancia bioeléctrica.

Los estudios de bioimpedancia eléctrica (BIA) se basan en la estrecha relación que hay entre las propiedades eléctricas del cuerpo humano, la composición corporal de los diferentes tejidos y del contenido total de agua en el cuerpo. La BIA es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del agua corporal total (ACT) y, por asunciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la masa libre de grasa (MLG) y por derivación, la masa grasa (MG), mediante la simple ecuación basada en dos componentes ($MLG \text{ kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ kg}$). La metodología más utilizada para realizar una BIA de cuerpo entero es la tetrapolar, que consiste en la colocación de 4 electrodos: a través de dos de ellos se introduce una corriente alterna (generada por el impedanciómetro) y otros dos que recogen esta corriente midiéndose, entre estos, los valores de impedancia, resistencia y reactancia corporal [47]. Necesitamos un impedanciómetro, que debe cumplir dos características importantes: portabilidad, y toma de medidas en pacientes encamados, aunque lo ideal es realizarlo en bipedestación. Es muy importante detener la sueroterapia cuando apliquemos la medida y no haber rehidratado al paciente ya que puede dar resultados no reales del nivel de hidratación. En nuestro estudio hemos utilizado un sistema de medición de bioimpedancia Medisystem pro 1 analizador multifrecuencia de composición corporal.

El ángulo de fase (AF) se ha utilizado para predecir la masa celular corporal; por esta razón, se utiliza como un indicador nutricional en adultos y niños. Se ha estudiado el papel del ángulo de fase, como un indicador de pronóstico y este puede variar en diferentes condiciones clínicas. En la actualidad existe una gran cantidad de ensayos clínicos que proponen el AF como un marcador pronóstico útil en condiciones clínicas, como cirrosis hepática, varios tipos de cáncer, esclerosis sistémica y también se observó una asociación positiva entre el AF y la supervivencia en pacientes VIH-positivos y los sometidos a procesos quirúrgicos. Varios autores sugieren que el AF puede ser una herramienta importante para evaluar el resultado

clínico o para evaluar la progresión de la enfermedad y este puede ser superior a otros indicadores nutricionales, bioquímicos o antropométricos [48].



Figuras 10-13: Medición de bioimpedancia mediante sistema Medisystem pro 1 analizador multifrecuencia de composición corporal.

4.5.1.5. MNA Mini Nutricional Assesment-short Form.

Cuestionario rápido basado en cinco preguntas, con una escala de puntuación para cada respuesta. Nos da una estimación muy aproximada del estado nutricional del paciente y del riesgo de desnutrición. Es conocida la importancia del control del estado nutricional en pacientes con fractura de cadera para evitar complicaciones como infecciones, reingresos hospitalarios y pérdida de la movilidad [49,50].

4.6. Toma de muestras.

A todos los pacientes de ambas cohortes que han dado su Consentimiento Informado les tomamos unas muestras sanguíneas al ingreso en la sala de hospitalización y, durante la cirugía, otras muestras de tejido óseo de la zona metafisaria femoral.

4.6.1. Muestras sanguíneas.

Se extrae a cada paciente que entra en el estudio, 2 tubos de hemograma, 2 tubos de bioquímica 9 ml (ó 4 tubos de 2 ml) y 1 tubo de coagulación. Se introducen en una bolsa de plástico, se rellena la petición con los datos de filiación del paciente y se envía al Servicio de Laboratorio del Hospital Costa del Sol, para su procesamiento. Utilizamos una petición específica de determinaciones para el proyecto suministrada por laboratorio (solicitud del estudio de biomarcadores BIOCAD. Traumatología/laboratorio) identificada mediante código numérico y de barras.

The image shows a medical request form for blood biomarkers. The form is titled "SOLICITUD DEL ESTUDIO DE BIOMARCADORES (BIO CAD) TRAUMATOLOGIA / LABORATORIO" and includes the following fields and handwritten information:

- Fecha de la extracción:** 21/12/11
- DATOS DEL PACIENTE:**
 - Nombre: J
 - Apellidos: J
 - Edad: 76 años, N° de HSA: 760
- Consideraciones:**
- (A RELLENAR POR EL SERVICIO CLÍNICO):**
 - N° de Petición: 257.708
 - N° Secuencia: CADA1 (E7, C10, D1, D2)

Figura 14: Modelo solicitud de biomarcadores sanguíneos que se realiza al ingreso del paciente en sala de hospitalización.

4.6.1.1. Procesamiento de muestras en laboratorio.

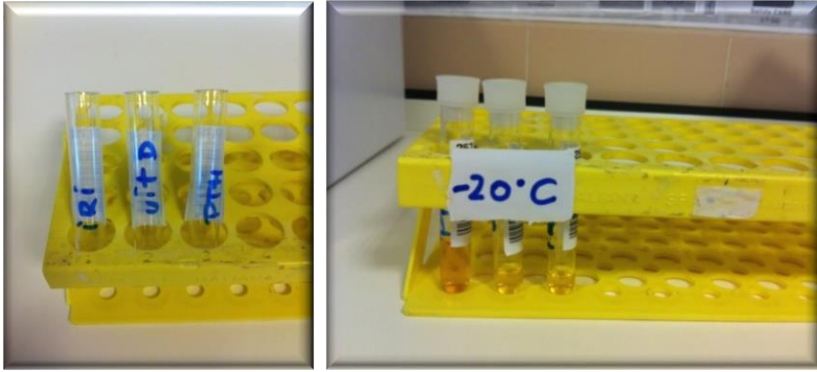
- 1 Tubo de bioquímica para realizar las pruebas de bioquímica básica (glucemia, creatinina, urea e iones), perfil hepático, lipídico, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, ácido fólico, vitamina B12, proteinograma, Vitamina D y SDHEA.
- 1 Tubo de Bioquímica para hacer alícuotas. Se guardaron en caja de seroteca y se conservaron en congelador a -20° y a -80° . Para ello se utilizaron tubos de seroteca especiales en caja individual con el nombre del estudio y rotulados con el número de petición, iniciales del paciente y el número de historia clínica.



Figuras 15-16: Tubos de alícuotas para seroteca rotulados con el número de petición, iniciales del paciente y el número de historia clínica.

➤ Alícuotas a -20°C .

Se hacen alícuotas de suero para determinaciones de Insulina y Vitamina D y una alícuota de plasma-ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para la determinación de la paratohormona (PTH). Estas alícuotas se congelan a -20°C en el congelador de clasificación para conservar las muestras hasta el día destinado a su procesamiento.



Figuras 17-18: Tubos de alícuotas a -20° para determinación de Paratohormona, Vitamina D e Insulina.

➤ Alícuotas a -80°C .

Se conservan en congelador a -80°C , rotuladas y en caja destinada exclusivamente al estudio.



Figuras 19-20: Almacenaje en cajas específicas para el estudio y en congelador a -80°C en el área de laboratorio.

- 1 Tubo de EDTA para la realización de hemograma.
- 1 Tubo de EDTA para paratohormona, que se centrifuga, separa y congela.
- 1 Tubo de CITRATO para coagulación.

4.6.1.2. *Parámetros analíticos en sangre.*

1. Hemograma, coagulación y bioquímica básica.
2. Perfil lipídico y hepático.
3. Proteínas totales, ácido fólico y vitamina B12.
4. Albúmina: La albúmina es una proteína fácil de determinar. Por su larga vida media (20 días) y el gran tamaño de *pool* corporal, se considera que, siendo un buen marcador epidemiológico, es mal monitor de cambios agudos. Es un marcador no específico, pero tiene mayor capacidad que la edad para predecir mortalidad, estancias y readmisiones hospitalarias. Los niveles séricos de albúmina al ingreso hospitalario, durante la hospitalización y sus disminuciones al alta son, también en ancianos, predictores de mortalidad, de presencia de úlceras por presión y de reingreso hospitalario no programado si además se asocia a cambios de peso. La hipoalbuminemia es un marcador de factor de riesgo independiente para mortalidad tras un procedimiento quirúrgico de fractura de cadera en el anciano. Estos datos sugieren que la suplementación nutricional postoperatoria podría estar justificada para disminuir el riesgo de complicaciones [50–52]. En nuestros casos no se realizó suplementación postoperatoria de forma sistemática.
5. Prealbúmina: La prealbúmina tiene una vida media de dos días y un pool corporal muy pequeño. Si existe una demanda repentina de proteínas (como puede ocurrir ante situaciones de traumatismos o infecciones), los valores en suero de esta proteína disminuyen rápidamente. Por ello sus valores se deben interpretar con cautela cuando se usa como marcador nutricional. No obstante, y a pesar de ello, se considera el mejor monitor para valoración del estado nutritivo en enfermos y el mejor marcador de cambios nutricionales agudos [50,53,54] .

6. Linfocitos: La desnutrición es capaz de alterar los mecanismos de defensa del huésped; por ello se emplean distintas pruebas de valoración de la función inmunitaria como marcadores nutricionales.
7. Insulina, Hemoglobina glicosilada (HbA1c). La fragilidad esquelética a menudo acompaña a la diabetes tipo 1 y tipo 2, y se considera una complicación patológica de esta enfermedad. Aunque la baja masa ósea en la diabetes tipo 1 puede contribuir a un aumento en el riesgo de fractura, también se observa un aumento de incidencia en individuos con diabetes tipo 2 a pesar de tener una densidad mineral ósea normal, o incluso alta, y mayor índice de masa corporal (IMC) (factores que se consideran protectores contra fracturas en individuos sin diabetes). Existen una serie de características estructurales óseas que predisponen a las fracturas en el paciente diabético: mayor porosidad cortical, menor área cortical y disminución de la resistencia ósea. Estas características sugieren que la calidad biomecánica ósea se ve afectada en individuos con diabetes [55].

La osteopenia no siempre se relaciona con la duración y/o la gravedad de la enfermedad según lo medido por HbA1c [56]. La determinación de los niveles séricos de IGF-I puede mejorar los métodos actuales de evaluación del riesgo de fractura, aparte del potencial del IGF-I como tratamiento anabólico óseo [57].

8. Colesterol. Diversos estudios demuestran que la disminución de los niveles séricos de colesterol total se asocian a incremento del riesgo de mortalidad en ancianos [58].
9. Hormonas tiroideas (TSH, T4 libre): Son esenciales para el crecimiento normal esquelético y el mantenimiento de la masa ósea en el adulto. El hipotiroidismo genera una alteración en la formación ósea y un crecimiento retardado mientras que el hipertiroidismo genera una edad ósea avanzada y un descenso de masa ósea. El mecanismo de actuación

es poco conocido pero se ha propuesto que además del efecto directo de las hormonas tiroideas la propia TSH puede ser un regulador directo negativo del turnover actuando a través de receptores tanto en osteoblastos como en osteoclastos [59,60].

- 10.** Testosterona, DHEA y SHBG: Las consecuencias de unos andrógenos bajos incluyen un aumento de masa grasa y pérdida de masa ósea y muscular. Diversos trabajos observacionales han encontrado una asociación entre el uso de testosterona en hombres y la ganancia de densidad ósea, cambios favorables en marcadores de turnover óseo y menor riesgo de fracturas osteoporóticas [61,62].
- 11.** Corticoesteroides. Ejercen una inhibición directa de la función del osteoblasto, inhiben la absorción gastrointestinal de calcio e incrementan su eliminación urinaria [63,64].
- 12.** Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina, Paratohormona, Vitamina D, 25-OH vitamina D. La consecuencia más directa de la deficiencia de vitamina D es el hiperparatiroidismo secundario y la pérdida de masa ósea además de debilidad muscular, mayor riesgo de caídas y fracturas. El exceso de PTH provoca una disminución de masa ósea en particular en antebrazo y cadera [65] pero el impacto de la PTH y del déficit de vitamina D sobre la incidencia de fracturas, parece relacionado no sólo con cambios específicos de la densidad de hueso, sino también con el efecto sobre otros factores relacionados con la calidad de hueso. La medida normal de vitamina D según los expertos se considera en un nivel entre 20 y 40 ng/mL aunque no hay acuerdo unánime ya que otros recomiendan un nivel entre 30 y 45ng/mL [66,67].

4.6.1.3. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Se trata de proteínas secretadas por los osteoblastos, osteoclastos o sustancias producidas durante la formación o destrucción del colágeno tipo I, que pueden

ser determinados en sangre y orina, y que dan una información más dinámica, rápida y complementaria a la densidad mineral ósea.

4.6.1.3.1. Marcadores de Formación Ósea.

1. OSTEOCALCINA: Proteína no colágena más importante de la matriz ósea, es una proteína específica ósea dependiente de la vitamina K y fijadora del calcio. Se produce por los osteoblastos, odontoblastos y condrocitos. Durante la formación de los huesos, la osteocalcina se sintetiza a partir de los osteoblastos, se incorpora a la matriz ósea y en un 10-25% se secreta al flujo sanguíneo. Su excreción es renal y depende del filtrado glomerular. El nivel sérico de la osteocalcina está directamente relacionado con la velocidad de recambio óseo (no es un marcador solo de formación). La concentración sérica de osteocalcina está aumentada en la osteoporosis, el hiperparatiroidismo primario y secundario, y en la enfermedad de Paget. Se pueden encontrar niveles disminuidos de osteocalcina en hipoparatiroidismo y en terapia de esteroides [68,69]. No se influye por la dieta. Los valores de osteocalcina varían en el día presentando su pico más alto en la noche y sus valores más bajos por la mañana, recomendándose la extracción de las muestras entre las 8:00 am y las 11:00 am. Se debe evitar la hemólisis ya que los eritrocitos contienen proteasa que degradan la osteocalcina. Se recomienda centrifugar la sangre de inmediato. La estabilidad del suero y el plasma heparinizado es de 8 horas a temperatura ambiente, 3 días en nevera y 3 meses congelados (-80°C). Se recomienda congelar solamente una vez. Los valores de referencia varían de acuerdo con la edad [70].
2. PROPÉPTIDO AMINO DEL PROCOLÁGENO TIPO I (PINP): El procolágeno I es una molécula precursora del colágeno tipo I. Su cuantificación informa de la velocidad de síntesis del colágeno tipo I.

Cualquier tejido que sintetiza colágeno tipo I (hueso, piel, tendones, cartílago, grandes vasos,..) libera propéptidos lo que hace a este marcador menos específico que la osteocalcina o la fosfatasa alcalina ósea. El PINP es marcador más utilizado. Aumenta en la enfermedad de Paget del hueso y la menopausia. Disminuye en los tratamientos con estrógenos, con bifosfonatos o calcitonina. No se influye por la dieta ni el ritmo circadiano [71].

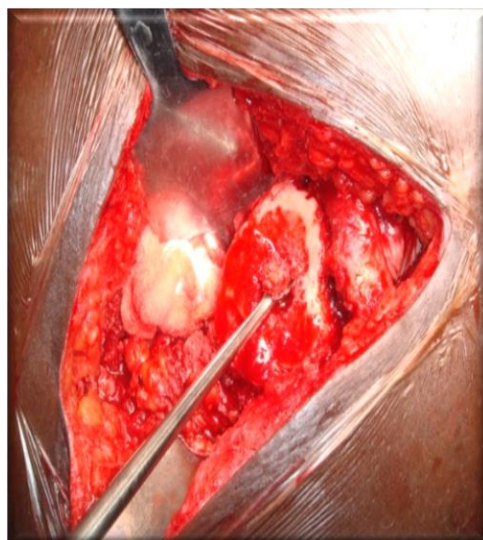
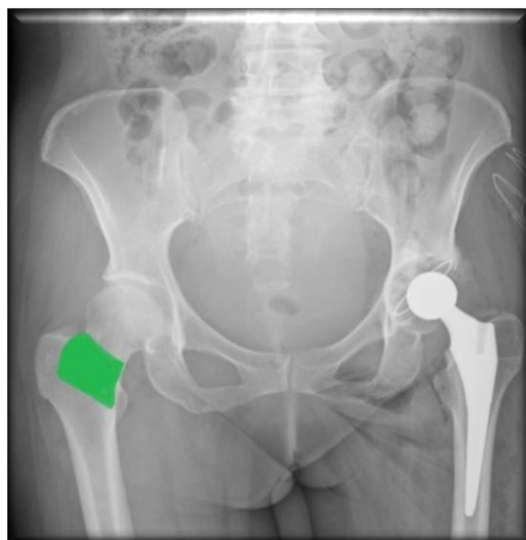
4.6.1.3.2. Marcadores de Resorción Ósea.

1. BETA-CROSSLAPS: Los metabolitos relacionados con la degradación del colágeno tipo I son: la hidroxiprolina, piridinolina y deoxipiridinolina libre y los telopéptidos amino y carboxiterminal del colágeno (NTX y CrossLaps). El β -CrossLaps, relacionado con la degradación del colágeno, proviene de la región telopeptídica carboxiterminal del colágeno tipo I y el ensayo para su determinación ha demostrado ser un buen indicador de resorción ósea. En los adultos sanos alrededor del 70% de las moléculas de colágeno tipo I del tejido óseo está isomerizada y probablemente esté asociada al envejecimiento de la proteína. Debido a ello, el marcador que cuantifica la molécula isomerizada beta (β -CrossLaps), es útil en enfermedades como la osteoporosis con alteraciones óseas de larga data y no lo es en enfermedades de recambio acelerado como la enfermedad de Paget. El β -CrossLaps en sangre ha mostrado alta eficiencia en el diagnóstico del remodelado óseo en la osteoporosis post-menopáusica. Su variabilidad biológica es menor que la del marcador en orina [72].

4.6.2 Muestras óseas

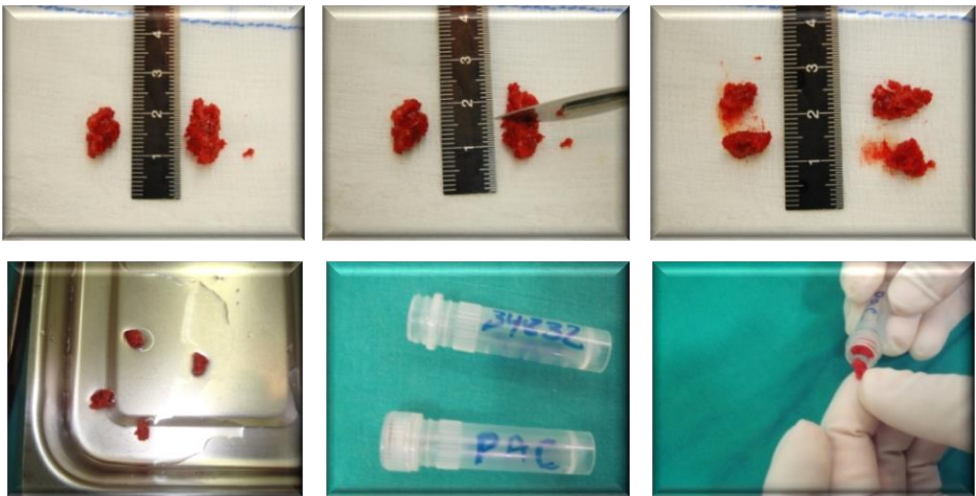
4.6.2.1. Toma de muestras en quirófano.

Las muestras óseas se obtuvieron del tejido óseo esponjoso de la zona metafisaria alta del fémur proximal, aproximadamente 1 cm³, utilizando una cureta de 2x1 cm, mediante visión directa y sin cruentar el hueso. Evitamos la toma de muestras de la cabeza femoral pues pueden estar influenciadas por enfermedades previas como la artrosis y presentar esclerosis ósea. Como se ha referido, a los pacientes se les realizó una artroplastia, por lo que mantuvimos el cuello femoral, de ahí que tampoco sacáramos las muestras de esa zona. La muestra ósea obtenida se divide con hoja de bisturí del número 10 en dos partes iguales, sin traumatizarla; e inmediatamente después de su obtención, se lavan en agua destilada fría (4°C) durante 1 minuto para eliminar todos los restos de sangre, grasa o tejidos que pudiesen estar adheridos a éstas, secándose el exceso de líquido con una gasa o papel absorbente sin aplastarlas. Posteriormente se introducen en crioviales de plástico con tapón de rosca, 2 muestras en cada uno, identificando los mismos con doble código, con las iniciales del paciente y con el número de historia clínica.





Figuras 21-23: Obtención de la muestra ósea de la zona metafisaria proximal del fémur (marcado en verde) mediante cureta dentada.



Figuras 24-29: Las muestras obtenidas se dividen en dos partes iguales, y tras lavado y secado se introducen dos muestras en cada criovial identificado para su procesamiento.

4.6.2.2. *Procesamiento de muestras en laboratorio.*

Los crioviales sin tapón, se introducen en un Histobath, que es un equipo para congelación rápida y homogénea del tejido (Cámara fría a -50°C con 2-Metilbutano: Isopentano C_5H_{12}), durante 5 minutos. Una vez criofijadas las muestras, se almacenan en congelador a -80°C en gradillas numeradas, referenciadas y ciegas.



Figuras 30-31: Congelación rápida en sistema Histobath y conservación en congelador a -80° .

4.6.2.3. Transporte de las muestras óseas al laboratorio (Facultad Medicina de Granada).

Para el envío al laboratorio de histología de las muestras criofijadas y mantenidas en nitrógeno líquido, se utiliza hielo seco (nieve carbónica), evitando en todo momento la descongelación de las muestras. Para ello, se extraen del nitrógeno líquido los crioviales con las muestras y se introducen rápidamente en una caja de poliestireno expandido (corcho blanco o poliexpán) con abundante nieve carbónica. Las muestras son transportadas congeladas, con nieve carbónica, y son recibidas ciegas, es decir, sin conocer a qué grupo pertenecen, en el Departamento de Histología de La Facultad de Medicina de Granada, donde se realizará el análisis de las muestras óseas mediante Microscopía Óptica (MO) y Electrónica (ME).



Figuras 32 – 33: Caja de poliexpan con nieve carbónica preparada para introducir las muestras óseas para su transporte.

4.6.2.4. Estudio Histopatológico muestra ósea.

Una vez recibidas las muestras en la Facultad de Medicina de Granada en el departamento de Histología se realiza un estudio histopatológico mediante microscopía óptica y un estudio analítico de la fase mineral ósea mediante microscopía electrónica (Análisis microanalítico cualitativo y Análisis microanalítico cuantitativo)

4.6.2.4. 1. Estudio histopatológico mediante microscopía óptica.

El procesamiento de las muestras se realiza según la siguiente pauta metodológica:

- **Fijación:** La fijación de las muestras se realiza en formaldehído al 4% tamponado durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se procede al lavado de las mismas con agua destilada, con el fin de eliminar el fijador de las muestras.
- **Desmineralización:** La desmineralización se lleva a cabo mediante inmersión de los fragmentos de hueso esponjoso en medio ácido (ácido nítrico diluido) o en una solución de EDTA como quelante del calcio. En ambos casos, las muestras se mantendrán en agitación suave continua hasta la total eliminación de la hidroxapatita (aproximadamente, 5-7 días). Posteriormente, se lavan con agua para eliminar los restos del agente desmineralizante.

- Inclusión en parafina: En primer lugar, las muestras se deshidratan mediante inmersión en soluciones crecientes de etanol (50, 70, 96 y 100%). Posteriormente, se sustituirá el etanol por xileno o xilol, sumergiendo éstas en xileno o xilol 100%. Finalmente, las muestras se sumergen en parafina líquida a 60°C tres veces, formándose un bloque de parafina en el que está incluida la muestra.
- Corte y tinción: En cada caso, se obtienen secciones transversales de 5 µm de espesor utilizando un microtomo. Dichas secciones se desparafinan en xileno, se rehidratan en soluciones decrecientes de etanol (100, 96, 70, 50 y 0%) y se tiñen en hematoxilina y eosina acuosas, cubriéndose con cubreobjetos utilizando bálsamo.
- Observación y análisis histológico: El análisis microscópico de las muestras se realiza en un microscopio óptico Nikon Eclipse i90. De cada muestra tomamos 3 imágenes diferentes a 4 aumentos que son procesadas mediante Software gratuito Image J (Image J 1.51w Wayne Rasband. National institutes of Health, USA <http://imagej.nih.gov/ij> Java 1.8.0_181 [32bit]). En cada imagen obtenida se determina la estructura de las trabéculas del hueso esponjoso. En concreto, se miden el número y el área de las trabéculas por mm² y la microarquitectura del hueso trabecular (longitud, ancho y distancia intertrabecular).

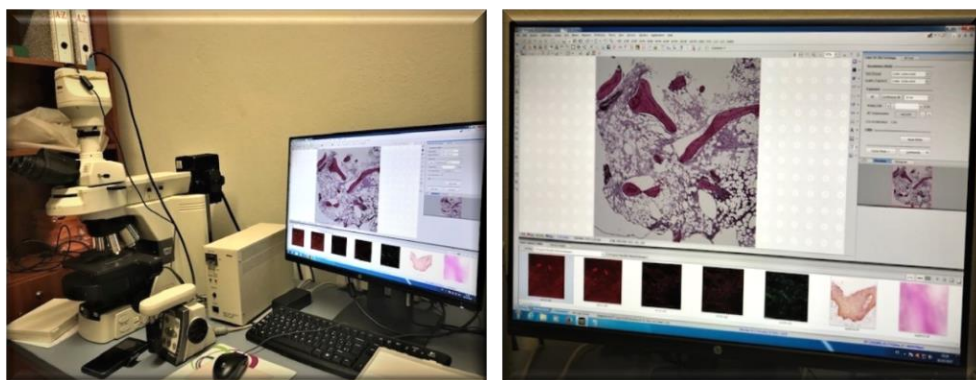


Figura 34-35: Microscopio óptico Nikon Eclipse i90 para la obtención de las imágenes de microscopía óptica a 4x.

4.6.2.4. 2. Estudio histopatológico mediante microscopía electrónica.

El procesamiento de las muestras para microscopía electrónica se realizó según la siguiente pauta:

- **Fijación:** Se realizó una pauta de criofijación o criopreservación de las muestras utilizando para ello el método de enfriamiento de las muestras en líquidos criogénicos mediante nitrógeno líquido [73,74]
- **Congelación y Deseccación:** Una vez criofijadas las muestras, se procede a su congelación y desecación mediante la técnica del freeze-drying en vacío a baja temperatura en un aparato Freeze-drier Polaron E-5300, con el objeto de extraer el agua de la muestra por sublimación desde la fase sólida. Dicho proceso se inicia a una temperatura de -100°C , y va aumentando progresivamente, a lo largo de 24 horas, hasta alcanzar los 25°C . Las muestras permanecen en la cámara del aparato de criodeseccación hasta recuperar lentamente la temperatura ambiental para evitar la condensación del vapor de agua atmosférica sobre la superficie.
- **Montaje:** Las muestras criofijadas y desecadas son montadas en portamuestras de grafito.
- **Recubrimiento:** Para asegurar una adecuada conductividad que facilite el barrido del haz de electrones durante su observación microscópica y detección analítica, se procede al recubrimiento de las muestras con carbón durante 30 segundos en una unidad de recubrimiento Sputtering Polaron E-5000, empleándose argón ($P = 0.1$ Torr).
- **Observación:** El análisis de las muestras mediante microscopía electrónica de barrido se realizó en un Microscopio Electrónico de Barrido de alto vacío Philips XL-30.

4.6.2.4.2.1. Análisis Microanalítico Cualitativo.

El análisis microanalítico se realiza en un Microscopio Electrónico de Barrido Philips XL-30 equipado con un Detector EDAX de Energía Dispersiva de rayos X (RX). En

este estudio se mantuvieron las mismas constantes tanto del microscopio como del detector:

- Constantes del microscopio: voltaje de 15 Kv, aumentos 40000, ángulo de superficie 35°, ángulo de percepción 52°, números de cuentas 1200 cps.

- Constantes del detector: tiempo de acumulación de cuentas 100 segundos.

Con las constantes indicadas se obtienen una serie de espectros de carácter cualitativo para cada una de las muestras estudiadas. En dichos espectros se seleccionan los niveles de Calcio y Fósforo en sus orbitales K contabilizándose las cuentas por segundo (CPS), el background (BKGD), fondo o radiaciones no características y el índice pico/fondo (P/B).

4.6.2.4.2.2. Análisis Microanalítico Cuantitativo.

Se cuantificaron las concentraciones de los elementos Ca y P en fracción de peso mediante la modificación del método de Hall [75]: el método pico/fondo(P/B) propuesto por Staham y Pawley [76] y Small y colaboradores [77], que tiene en cuenta el background o radiación no característica en el mismo rango de energía que el pico característico y continuo en el volumen irradiado. Sus ventajas son, en primer lugar que es independiente de variaciones en la intensidad a la corriente del haz y de los efectos en la superficie del espécimen y, en segundo lugar, que es aplicable al análisis cuantitativo de superficies rugosas en microscopía electrónica de barrido. Para esto se utilizan sales estándares de Ca y P: $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7 \cdot 1/2\text{Ca}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, $\text{PO}_4\text{HCa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_{12} \cdot 1/2\text{Ca}$, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaH}_4\text{O}_8\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$, $\text{P}_3\text{O}_9\text{Na}_3$, PO_4HK_2 que son tratadas según idénticas pautas metodológicas por la utilizada para los especímenes [78–81]. De cada una de las muestras se toman 10 determinaciones cuantitativas y una del global de la muestra. Los datos obtenidos son traspasados a una tabla de Microsoft Office Excel 2007, donde se calculan medias y medianas previas al análisis estadístico.

4.7. Análisis estadístico

4.7.1. Tamaño muestral.

Dado que las diferentes variables resultados orientadas a los objetivos principales del estudio son cuantitativas, se estimó un tamaño de muestra para comparación de medias independientes, estimando una diferencia de media estandarizada de 0,90, que para un nivel de confianza del 95%, una razón entre muestras de 1:1 y una potencia del 80%, necesitando evaluar a 20 pacientes por grupo.

4.7.2. Plan estadístico.

Se realizó análisis descriptivo con medidas de posición (mediana y rango intercuartílico [RIQ]) para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para las cualitativas. Se evaluaron las diferencias entre diagnóstico y variables cualitativas, mediante el test de ji-cuadrado (o test de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5); el test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas (y se representaron las diferencias significativas en dichos test mediante diagramas de box-plot). Se construyó modelo de regresión lineal múltiple para evaluar influencia del diagnóstico y la vitamina D respecto al Calcio y Fósforo promedio en hueso. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$. En el microanálisis cuantitativo se evaluó la concordancia para los microanálisis entre la media de 10 muestras y una muestra global. Se evaluó la correlación entre variables mediante el test Rho de Spearman, y la Concordancia mediante el Coeficiente de Correlación Intraclase para medidas promedio.

4.7.3. Limitaciones del estudio.

Inferencia a poblaciones de distinto origen geográfico, si bien se prevé que el estudio tenga validez externa para los dos grupos estudiados. Así mismo pueden existir algunas otras variables no controladas en este estudio y que pudieran influir en la fractura de cadera.

4.8. Recursos.

Los datos para el desarrollo de este proyecto los hemos obtenido con los recursos personales y materiales del:

- Área de Consultas Externas, Hospitalización y Quirófanos del Hospital Costa del Sol.
- Área de Informática y Sistemas de información Hospital Costa del Sol.
- Servicio de documentación Clínica y Archivos Hospital Costa del Sol.
- Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación Hospital Costa del Sol.
- Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Costa del Sol y Biobanco.
- Departamento y Laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de Granada.

Se han utilizado los siguientes programas informáticos:

- La aplicación " Explotación de formularios " del programa HP-Doctor (HP-Doctor 2.22.L.01 Licencia HCE-001) para consulta de antecedentes y tratamientos del paciente.
- La aplicación "Quirófano" para consulta de protocolos quirúrgicos (HP-PWQUI2.06.D.01 Licencia 70HCS018).
- Software gratuito Image J (Image J 1.51w Wayne Rasband .National institutes of Health, USA <http://imagej.nih.gov.ij> Java 1.8.0_181 (32bit)).
- Software Microsoft Office Excell 2007 (12.0.4518.1014) MSO (12.0.4518.1014). Producto: 89388-707-0441864-65260.
- Software informático SSPS (SPSS 15.0.1 - Noviembre 2006 para Windows. SSPS Inc, Chicago, Illinois).

Resultados

5. Resultados.

Del total de las muestras obtenidas, seleccionamos aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión, realizando finalmente el estudio sobre 40 pacientes intervenidos con artroplastia de cadera, 20 de ellos secundaria a fractura de cadera (Grupo 1) y 20 sin fractura previa (Grupo 2). La selección de pacientes encontró como dificultad la propia epidemiología de la fractura de cadera, que es más frecuente en el sexo femenino y edad avanzada, respecto a la coxartrosis que es más propia del sexo masculino y menor edad.

5.1 Análisis descriptivo y bivariado.

5.1.1 Sexo, Edad, Riesgo ASA.

En ambos grupos, el **Sexo** femenino es más frecuente, 70% en el grupo coxartrosis y 80% en grupo fractura de cadera, sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo entre ambos grupos, $p=0.715$.

La mediana de **edad** de los pacientes incluidos en el estudio es de 75 años. En el grupo coxartrosis la mediana es de 74 años (RIQ 8.5 años) y en el grupo fractura la mediana es de 76 años (RIQ 11.25 años). No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p=0.383$.

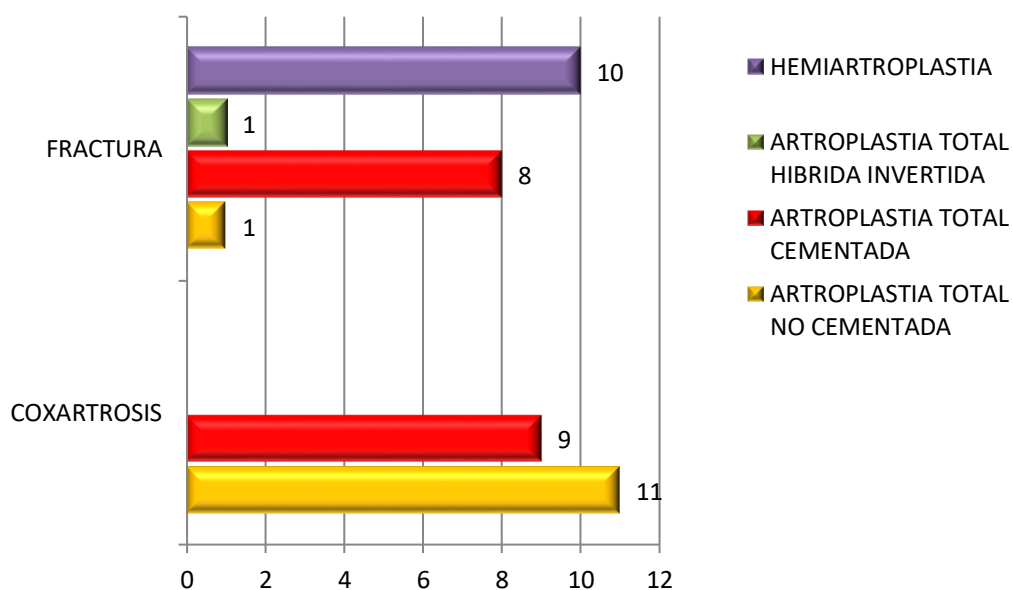
El **riesgo quirúrgico** valorado por la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) lo agrupamos en dos categorías: Bajo riesgo: ASA 1-2, y Alto Riesgo: ASA 3-4. Un 70% de las coxartrosis y un 40% de las fracturas tuvieron un riesgo ASA 1-2. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p=0.112$.

	Coxartrosis		Fractura		p
	N (20)	%	N (20)	%	
Sexo					
Hombre	6	30	4	20	0,715
Mujer	14	70	16	80	
ASA					
1*2	14	70	8	40	0,112
3*4	6	30	12	60	
Edad					
Mediana (RIQ)	74	8,5	76	11,25	0,383

Tabla 2: Sexo, edad y riesgo ASA.

5.1.2. Tipo de intervención.

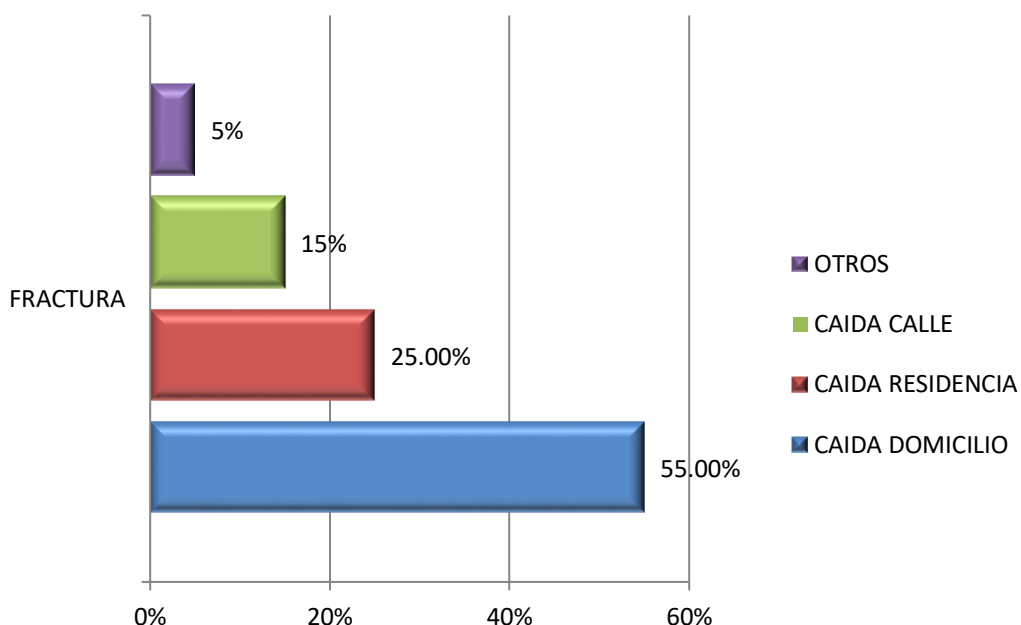
En todos los pacientes se realizó una artroplastia de cadera, total o parcial. En el grupo coxartrosis no se ha realizado ninguna hemiarthroplastia ni artroplastia total híbrida invertida.



Gráfica 1: Tipo de artroplastia implantada.

5.1.3. Mecanismo de producción.

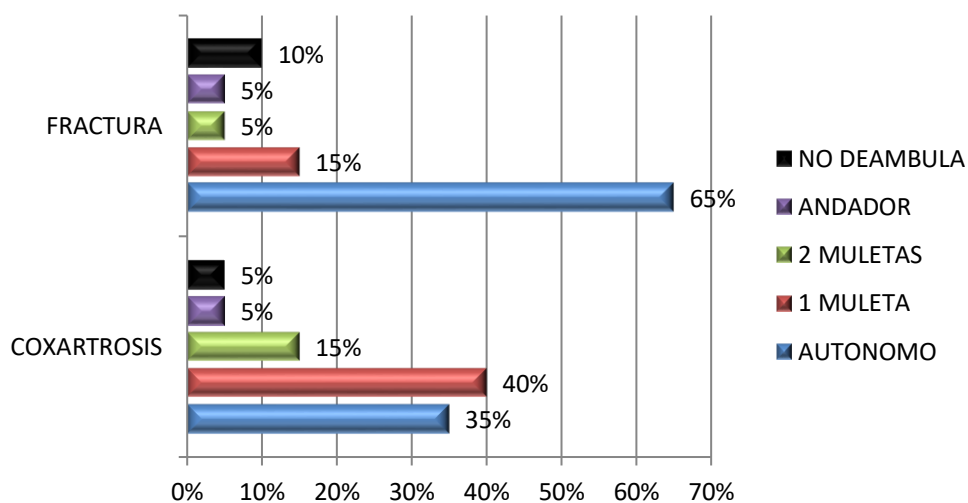
El mecanismo de producción se contempla principalmente para los pacientes del Grupo 1 que han sufrido una fractura. La causa más frecuente con un 55% es la caída del paciente en el domicilio, seguido de las caídas en la residencia - institución con un 25%. Solo un 15% sufre una caída en la calle. Solo un 5% sufre una caída en la calle.



Gráfica 2: Mecanismo de producción fractura cadera.

5.1.4. Función previa.

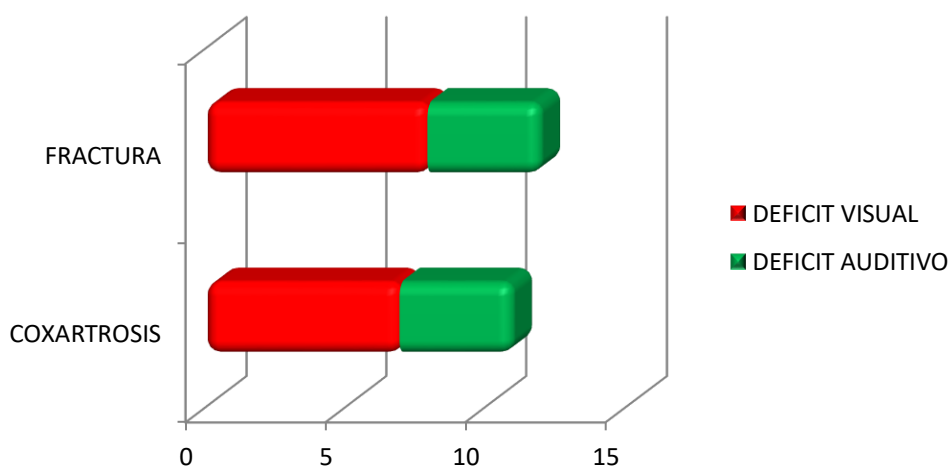
El 50% de los pacientes tenían una función autónoma y caminaban sin ayudas en el momento de la intervención, siendo más frecuente en el grupo fractura que en el de coxartrosis, 65% vs 35%, es decir, el paciente con coxartrosis estaba más limitado en su función previa respecto al de fractura.



Gráfica 3: Función previa y ayudas para la marcha según grupo diagnóstico.

5.1.5. Alteraciones sensoriales: Déficit visual y auditivo.

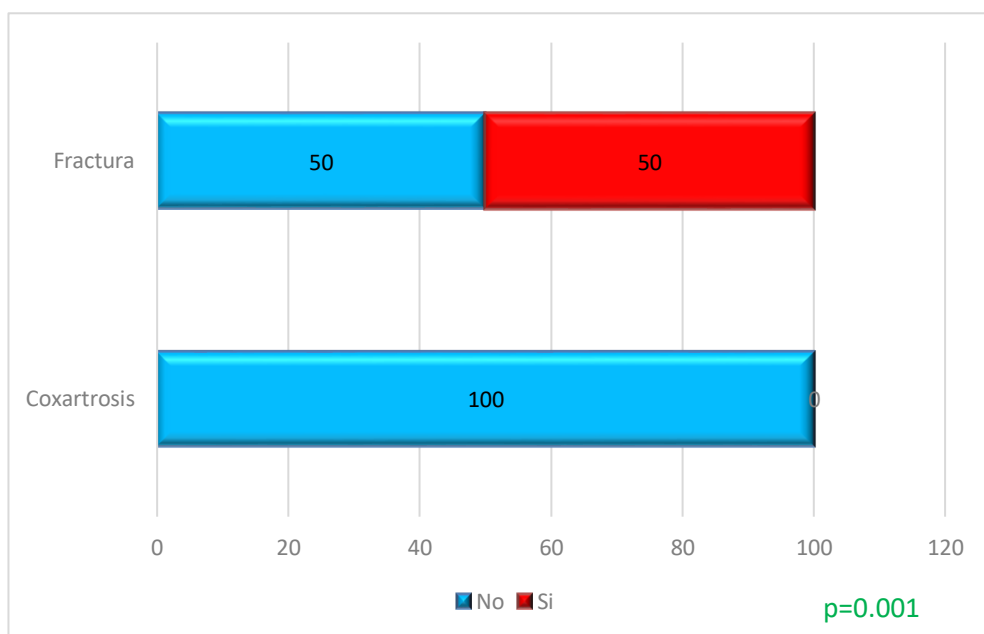
Las alteraciones sensoriales muestran una distribución uniforme en ambos grupos, déficit visual en el 35% de los pacientes con coxartrosis y en el 40% en pacientes con fractura. En cuanto al defecto auditivo, en ambos grupos existe un 20%. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; déficit visual $p=1$ y déficit auditivo $p=1$.



Gráfica 4: Déficit visual o auditivo.

5.1.6. Enfermedad mental.

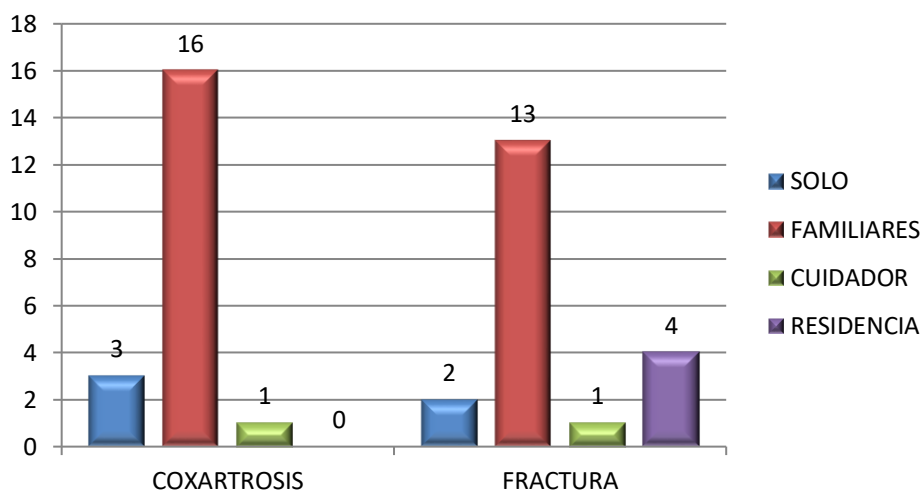
Se han considerado pacientes con enfermedad mental aquellos que sufren cualquier proceso que pueda alterar sus capacidades cognitivas y de movilidad, y se encuadran dentro del diagnóstico de Alzheimer, Parkinson y Demencia Senil. El 50% de los pacientes con fractura de cadera presentan algún tipo de enfermedad mental, frente al 0% de los pacientes con coxartrosis. Existen diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin fractura, $p= 0.001$.



Gráfica 5: Presencia de enfermedad mental con diagnóstico de Alzheimer, Parkinson o Demencia Senil.

5.1.7. Apoyo Sociofamiliar.

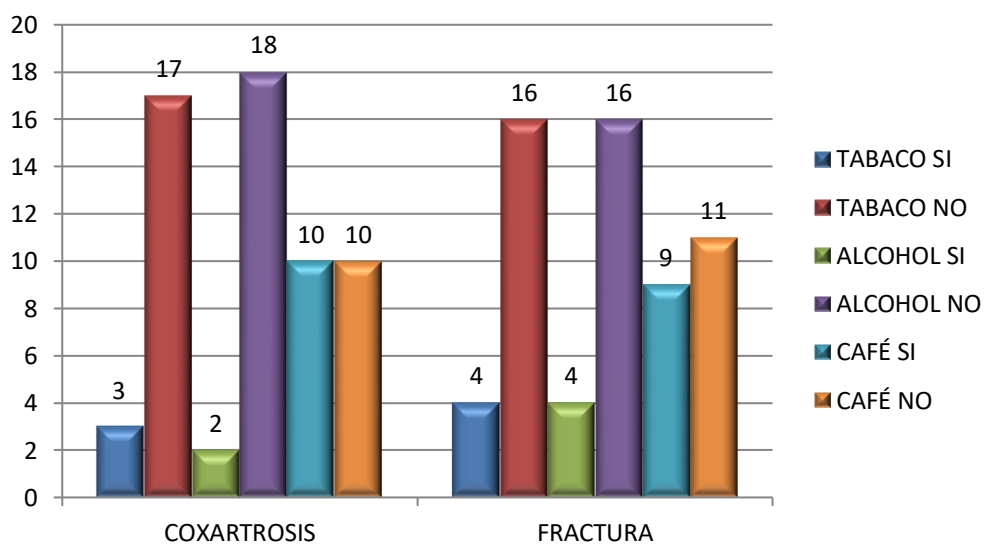
Del total de pacientes intervenidos, 3 pacientes en el grupo coxartrosis y 2 en el grupo de fractura viven solos. La mayor parte de los pacientes viven acompañados por familiares o tienen cuidados en residencia.



Gráfica 6: Apoyo sociofamiliar según grupo diagnóstico.

5.1.8. Hábitos tóxicos.

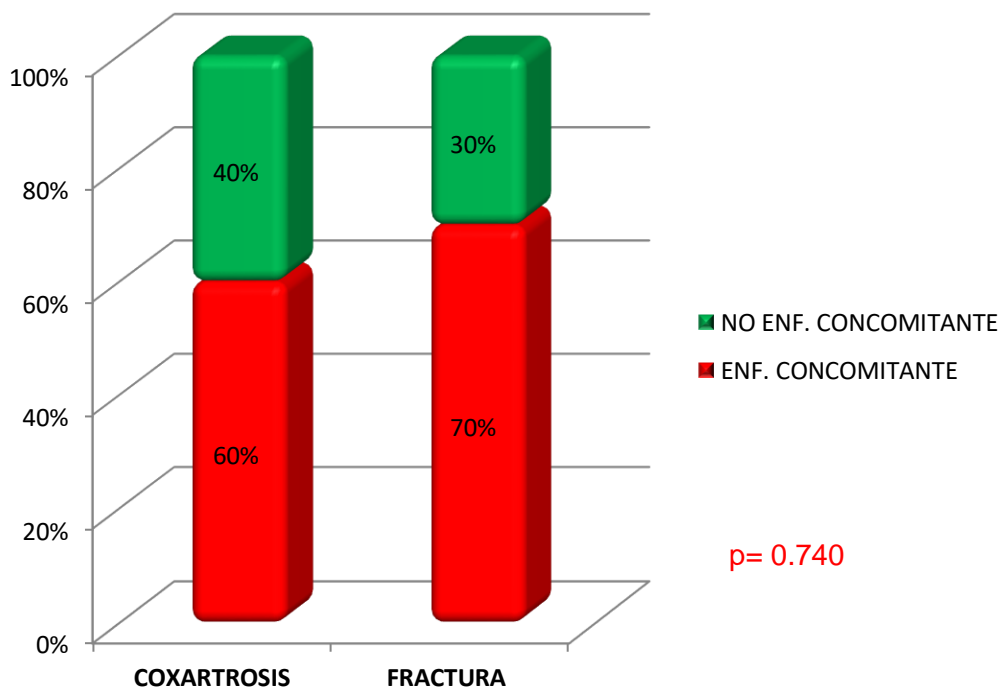
Se evalúa el consumo de tabaco (paq/día), alcohol (copas/día) y el consumo de café (tazas/día). No se observan diferencias en los hábitos de consumo entre los dos grupos.



Gráfica 7: Consumo de tabaco (paq /día), alcohol (copas/día) y café (tazas/día).

5.1.9. Enfermedades concomitantes.

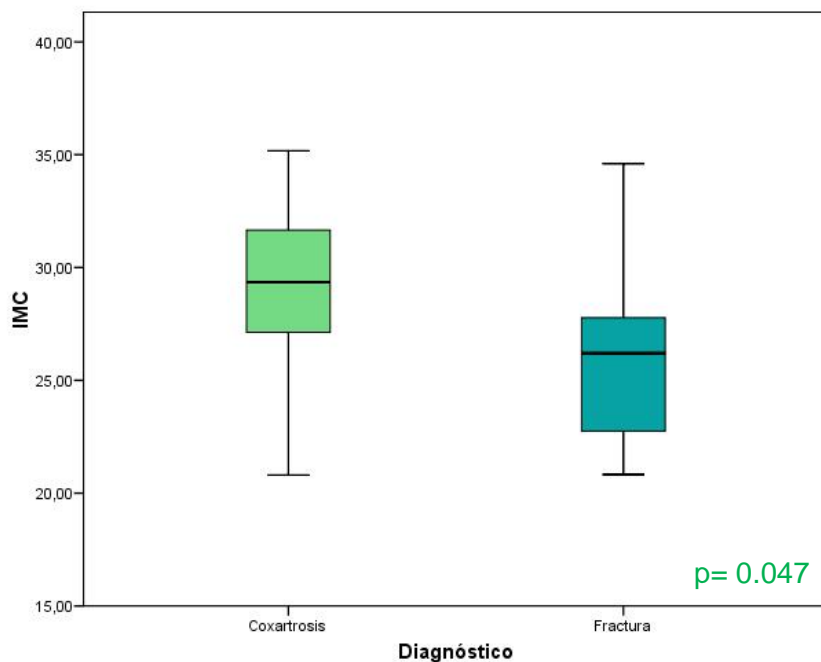
Evaluamos si existen enfermedades concomitantes así como su número, y si hay diferencias entre los grupos. No existen diferencias estadísticamente significativas $p= 0.740$.



Gráfica 8: Presencia de enfermedades concomitantes.

5.1.10. Índice de masa corporal.

La mediana del Índice de masa corporal en ninguno de los dos grupos llega al límite de obesidad siendo menor en pacientes intervenidos de fractura de cadera, y con diferencias estadísticamente significativas, $p= 0.047$



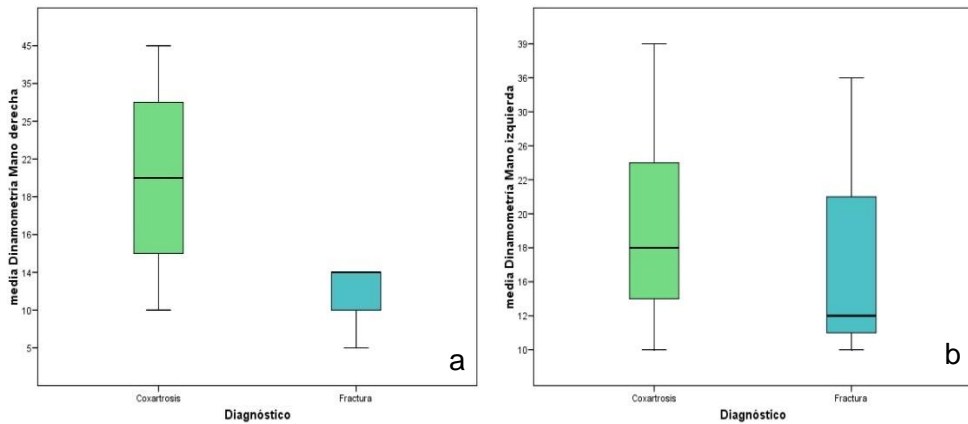
Gráfica 9: Índice de masa corporal donde se observa que es más elevado en pacientes con coxartrosis.

5.1.11. Fuerza muscular: Dinamometría.

Realizamos tres determinaciones por cada mano. Calculamos el valor mediano de las tres determinaciones y el rango intercuartílico. No hay diferencias estadísticamente significativas en la fuerza de manos medido mediante dinamometría entre ambos grupos.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Mano derecha	17,33	10,08	14,00	8,08	0,12
Mano Izquierda	17,00	7,83	11,67	8,75	0,21

Tabla 3: Medición de fuerza muscular mediante dinamometría en ambas manos.



Gráfica 10: Dinamometría manos. a: mano derecha, b: mano izquierda.

5.1.12. Impedancia Bioeléctrica.

Al ingreso y previo a sueroterapia mantenida, realizamos estudio de impedancia bioeléctrica, que aporta información sobre el nivel nutricional del paciente. Se han comparado ambos grupos entre sí por diagnóstico, y por diagnóstico y sexo.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso corporal en % $p=0.035$, en Kilogramos (kg) $p=0.023$ y en grasa corporal en Kilogramos $p=0.004$, siendo mayor en el grupo Coxartrosis.

Si tenemos en cuenta el diagnóstico y el sexo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los hombres, y sí hay diferencias en las mujeres respecto al peso corporal % $p=0.23$, peso corporal en Kg $p=0.05$, grasa corporal % $p=0.019$, grasa corporal kg $p=0.01$ siendo mayor en coxartrosis, y en masa magra % $p=0.019$ que es mayor en pacientes con fractura. No hay diferencias significativas en la masa magra en Kg.

Sexo	Diagnóstico		Peso Corporal %	Peso Corporal Kg	Grasa Corporal %	Grasa Corporal	Masa magra %	Masa magra Kg
			actual	actual	actual	Kg actual	actual	actual
Total	Coxartrosis	Mediana	126,0	80,0	32,8	24,6	67,2	45,9
		RIQ	27,2	15,0	22,1	16,1	22,1	15,1
	Fractura	Mediana	114,3	63,0	28,5	18,1	71,5	43,7
		RIQ	25,5	22,0	3,7	7,2	3,7	7,7
		<i>p</i>	0,035	0,023	0,291	0,004	0,291	0,211
Hombre	Coxartrosis	Mediana	123,0	91,0	25,2	20,7	74,8	61,8
		RIQ	26,1	8,0	31,1	28,8	31,1	27,9
	Fractura	Mediana	130,6	98,0	64,3	65,9	35,8	32,2
		RIQ	3,9	16,0	71,5	80,3	71,5	64,3
		<i>p</i>	0,505	0,399	0,241	0,182	0,241	0,402
Mujer	Coxartrosis	Mediana	129,1	75,0	43,6	33,7	56,4	45,3
		RIQ	29,5	12,0	19,2	18,5	19,2	9,7
	Fractura	Mediana	109,4	62,0	28,2	17,1	71,8	43,7
		RIQ	21,6	9,0	4,9	8,5	4,8	5,3
		<i>p</i>	0,023	0,005	0,019	0,001	0,019	0,442

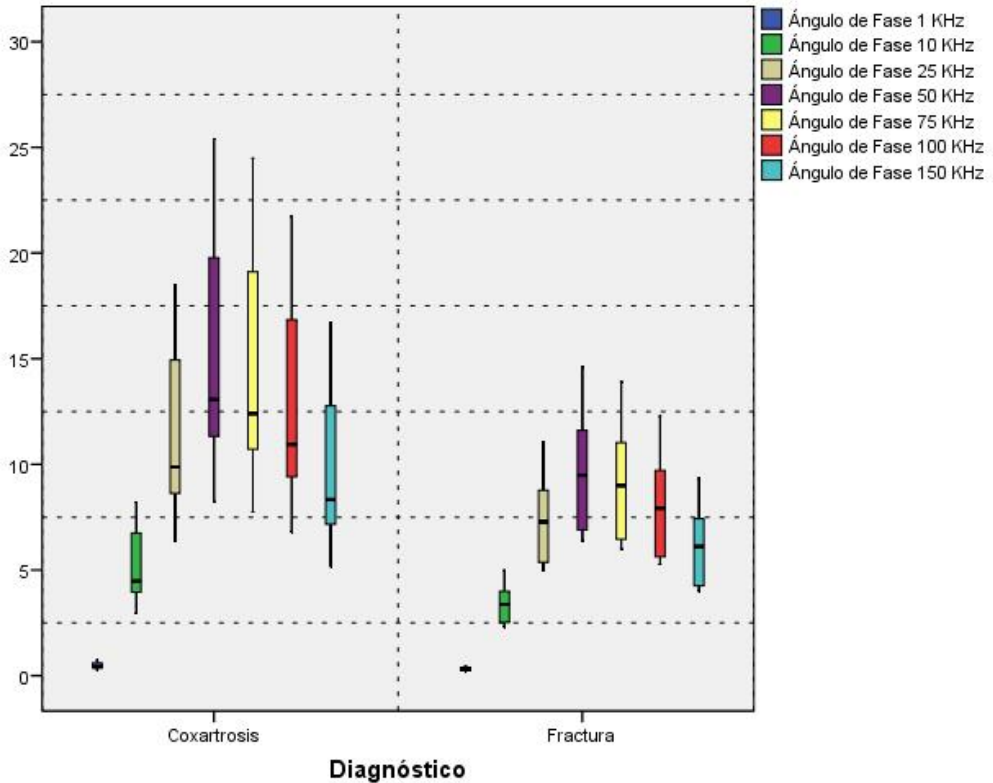
Tabla 4: Resultados de bioimpedancia eléctrica por grupo diagnóstico y por grupo diagnóstico y sexo.

5.1.12.1. Ángulo de fase.

Se ha realizado un estudio multifrecuencia del ángulo de fase (1-10-25-50-75 -100 y 150 KHz), obteniéndose mejores resultados en grupo de coxartrosis y con diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias. Estos resultados indican que los pacientes con fractura de cadera tienen peor estado nutricional y de hidratación que los intervenidos de coxartrosis y que pueden tener más probabilidad de complicaciones en el procedimiento quirúrgico.

Diagnostico		Ángulo de fase	Ángulo de fase	Ángulo de fase	Ángulo de fase	Ángulo de fase	Ángulo de fase	Ángulo de fase
		1 KHz	10 KHz	25 KHz	50 KHz	75 KHz	100KHz	150 KHz
Coxartrosis	Mediana	0,425	4,475	9,875	13,065	12,405	10,940	8,340
	RIQ	0,233	2,838	6,395	8,618	8,759	7,803	5,878
Fractura	Mediana	0,325	3,370	7,280	9,475	8,995	7,920	6,110
	RIQ	0,168	1,708	3,918	5,368	5,168	4,587	3,538
	<i>p</i>	0,013	0,005	0,006	0,005	0,005	0,005	0,006

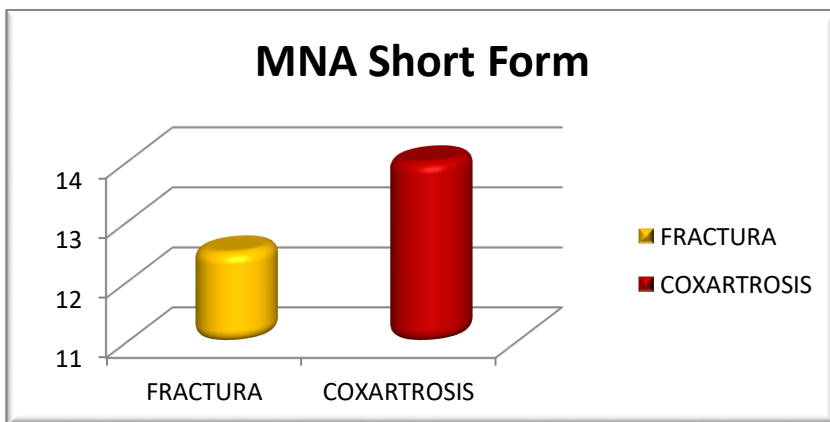
Tabla 5: Ángulo de fase por grupo diagnóstico.



Gráfica 11: Estudio multifrecuencia del ángulo de fase en 1-10-25-50-75 -100 y 150 KHz.

5.1.13. Mini Nutritional Assessment (Short Form).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, $p=0.464$.



Gráfica 12: Mini Nutritional Assessment (Short Form).

5.1.14. Glucosa, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los niveles de glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, Gamma GT, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina total, LDH, Triglicéridos, Colesterol, Colesterol HDL y Colesterol LDL .

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Glucosa (mg/dl)	95,50	19,50	106,00	33,75	0,072
Urea (mg/dl)	48,00	20,00	36,00	19,75	0,118
Creatinina (mg/dl)	0,75	0,20	0,78	0,38	0,914
GOT (u/l)	19,00	6,75	20,50	7,50	0,387
GPT (u/l)	17,00	11,50	15,00	15,25	0,781
GGT (u/l)	3,00	31,50	24,00	27,00	0,415
Fosfatasa Alcalina (u/l)	85,50	36,50	85,00	58,00	0,664
Bilirubina (mg/dl)	0,60	0,25	0,50	1,08	0,971
LDH (u/l)	406,50	131,75	417,00	245,00	0,333
Trigliceridos (mg/dl)	111,00	94,00	109,00	54,75	0,836
Colesterol (mg/dl)	200,00	71,25	162,50	68,75	0,152
HDL Colesterol (mg/dl)	56,50	18,25	48,00	20,25	0,254
LDL Colesterol (mg/dl)	121,00	66,75	87,00	61,00	0,149

Tabla 6: Bioquímica con glucosa, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico.

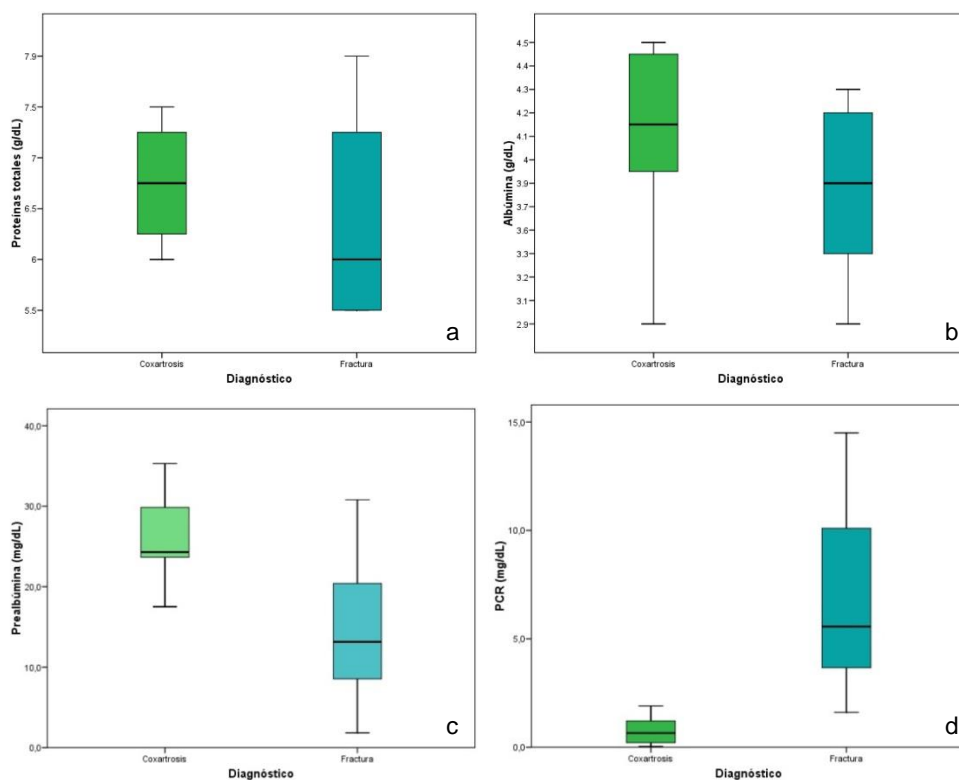
5.1.15. Proteínas e Iones.

Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Proteínas totales, Albúmina, Prealbúmina, Calcio, Fósforo, Sodio y Potasio en sangre, siendo mayores los niveles en pacientes con coxartrosis. Los niveles de proteína C reactiva están más elevados en pacientes con fractura con diferencias significativas. No existen

diferencias en el Cociente Albúmina/Globulina.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Proteínas totales (g/dl)	6,80	0,55	6,30	1,03	0,020
Albumina (g/dl)	4,15	0,55	3,85	0,93	0,049
PCR (mg/dl)	0,65	1,11	5,57	6,75	<0,001
Abumina/ globulina	1,35	0,17	1,20	0,36	0,075
Prealbumina (mg/dl)	24,30	6,90	13,15	13,68	0,014

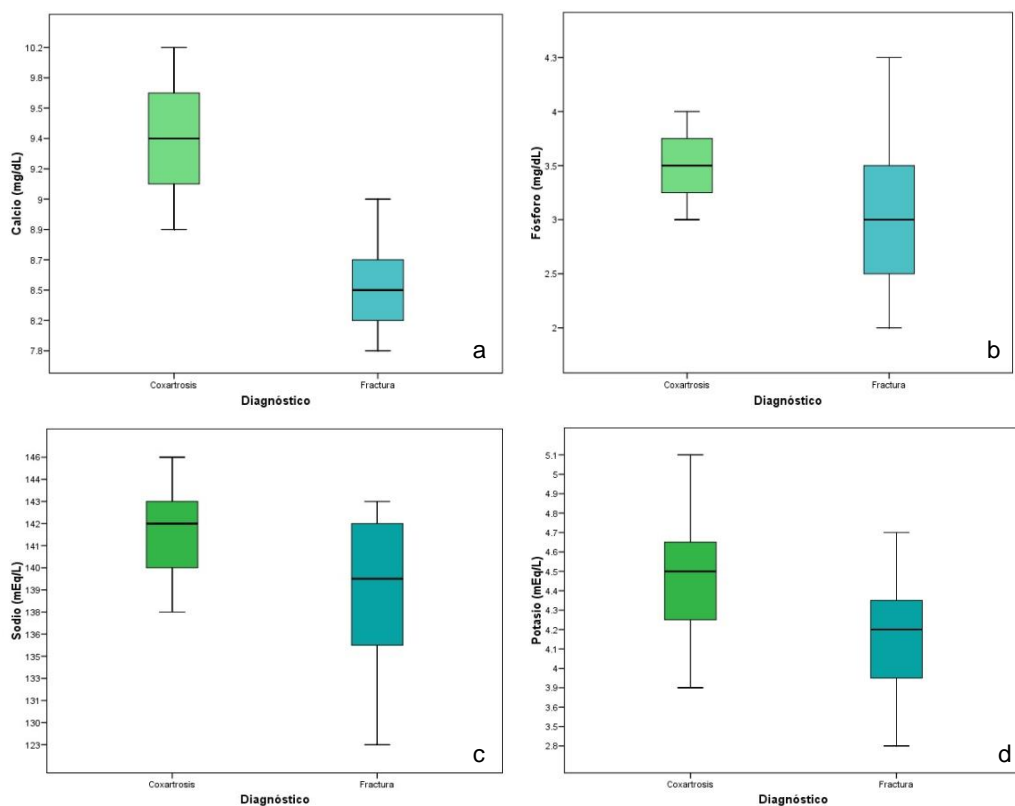
Tabla 7: Niveles de proteínas por grupo diagnóstico.



Gráfica 13: Niveles de proteínas. a: Proteínas totales, b: Albúmina, c: Prealbúmina, d: Proteína C reactiva.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Calcio (mg/dl)	9,15	0,45	8,65	0,60	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,30	0,45	2,85	0,77	0,032
Sodio (mEq/l)	142,00	3,00	139,50	6,75	0,016
Potasio (mEq/l)	4,50	1,20	4,20	0,45	0,003

Tabla 8: Niveles de iones en sangre.



Gráfica 14: Niveles de iones en sangre: a: Calcio, b: Fósforo, c: Sodio, d: Potasio.

5.1.16. Folato, Vitamina B12, Vitamina D.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Folato ni de Vitamina B12, pero sí hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Vitamina D que, a pesar de estar por debajo de las recomendaciones en ambos grupos, está más elevada en el grupo Coxartrosis.

	Coxartrosis		Fractura		P
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Folato (ng/mL)	9,20	13,70	7,10	9,97	0,175
Vitamina B12 (pg/mL)	334,00	94,00	268,50	134,25	0,070
Vitamina D (ng/ml)	1 23,90	14,71	8,70	9,30	<0,001

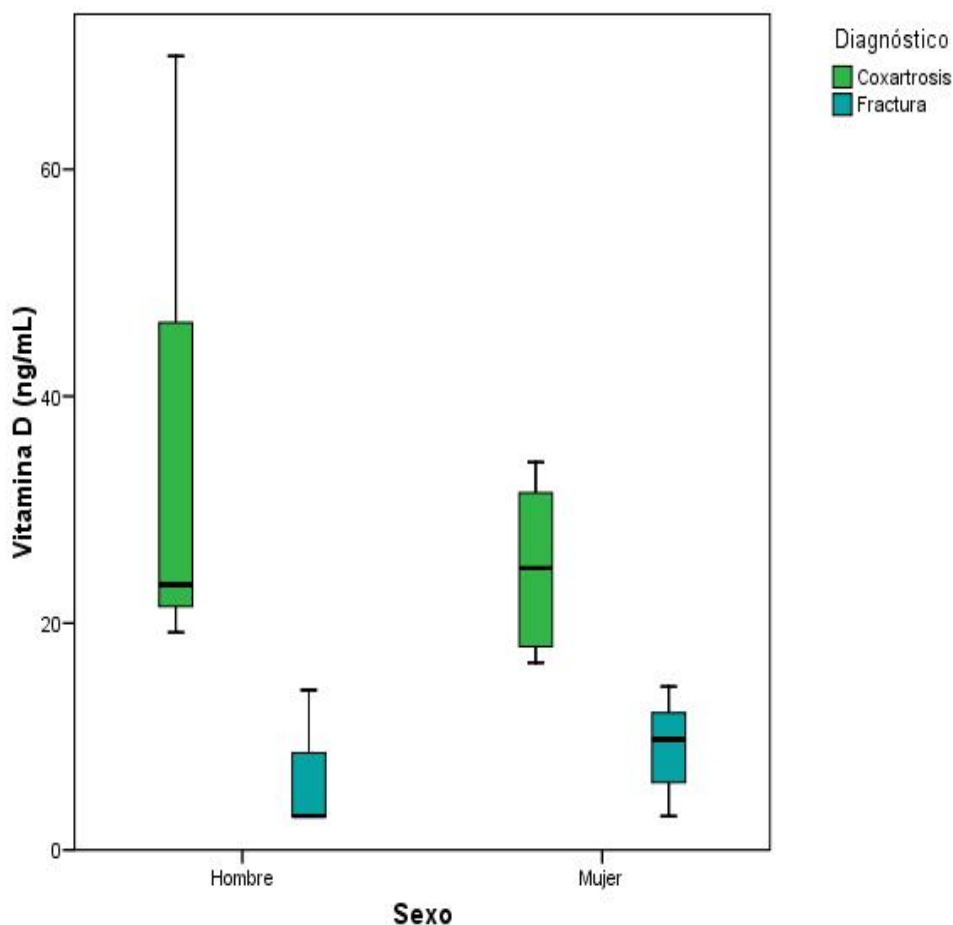
Tabla 9: Niveles séricos de Folato, Vitamina B12 y Vitamina D.

5.1.16.1. Vitamina D * Grupo diagnóstico * Sexo

Si valoramos los niveles de Vitamina D, según grupo diagnóstico y sexo, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas, hombre $p=0.024$, mujer $p=0.000$. Si observamos la gráfica 15, los niveles de vitamina D dentro del grupo fracturas, está más disminuido en hombres que en mujeres. En ambos grupos la mediana por sexo está por debajo del límite de suficiencia, que se estima por encima de 30 (ng/mL).

		Coxartrosis		Fractura		P
		Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Vitamina D (ng/ml)	1	23,90	14,71	8,70	9,30	<0,001
	Hombre	23,40	37,91	3,00	11,10	0,024
	Mujer	24,85	14,21	9,74	6,67	<0,001

Tabla 10: Niveles séricos de Vitamina D por grupo diagnóstico y sexo.



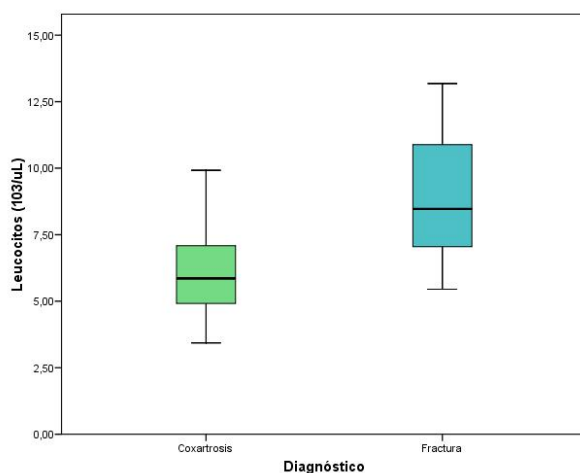
Gráfica 15: Niveles séricos de Vitamina D por grupo diagnóstico y sexo.

5.1.17. Hemograma.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el nivel de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, siendo estos más elevados en los pacientes con fractura de cadera. No se observan diferencias en el número de hematíes, niveles de hemoglobina al ingreso, hematocrito ni plaquetas entre los dos grupos.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Leucocitos ($10^3/uL$)	5,86	2,20	8,47	4,15	<0,001
Eritrocitos ($10^3/uL$)	4,26	0,60	4,23	0,80	0,598
Hemoglobina (g/dL)	12,50	1,43	12,10	2,50	0,787
Hematocrito (%)	37,45	4,22	37,45	5,77	0,756
Plaquetas ($10^3/uL$)	242,50	80,75	231,00	138,75	0,598
Neutrofilos (%)	59,80	15,45	73,30	17,00	0,001
Linfocitos (%)	29,30	13,65	17,30	13,77	0,001
Monocitos (%)	7,15	4,25	7,20	3,63	0,705
Eosinofilos (%)	2,55	1,95	13,00	1,95	0,017
Basofilos (%)	0,50	0,30	0,40	0,20	0,451

Tabla 11 : Resultados Hemograma.



Gráfica 16: Niveles de leucocitos por grupo diagnóstico.

5.1.18. Coagulación.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de INR y Tiempo de protrombina entre los dos grupos.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
INR	0,98	0,11	0,94	0,05	0,301
TPTA	8,52	7,83	8,12	0,48	0,140

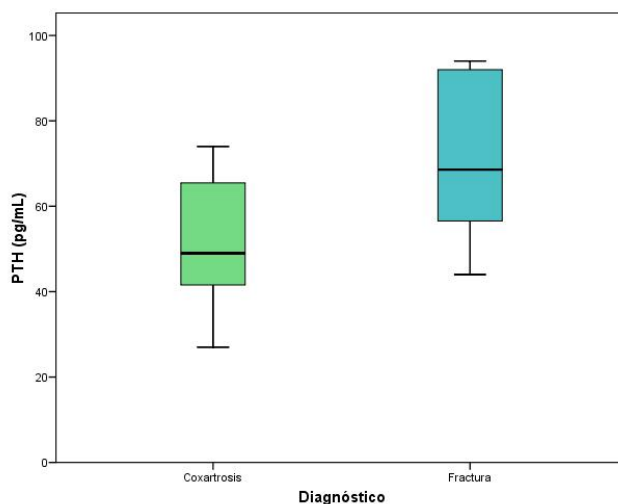
Tabla 12: Coagulación.

5.1.19. Hormonas y metabolismo óseo.

En el conjunto de hormonas que intervienen en el metabolismo óseo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en TSH, T4 libre, Testosterona, Sulfato DHEA, insulina, hemoglobina glicosilada y SHBG. Sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PTH siendo mayor en pacientes con fractura de cadera.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
TSH (mU/ml)	1,77	1,11	1,78	1,99	0,527
T4 libre (ng/ml)	1,27	0,39	1,34	0,37	0,504
Testosterona (ng/mL)	0,39	3,02	0,28	1,12	0,153
Sulfato DHEA	45,99	49,78	89,59	86,71	0,413
PTH (pg/mL)	49,00	29,00	68,59	38,00	0,024
Insulina (mU/L)	9,00	3,90	5,70	19,40	0,222
Hemoglobina glicosilada %	5,80	0,80	5,75	0,95	0,863
SHBG	46,94	14,48	55,21	33,17	0,156

Tabla 13: Niveles de hormonas en sangre.



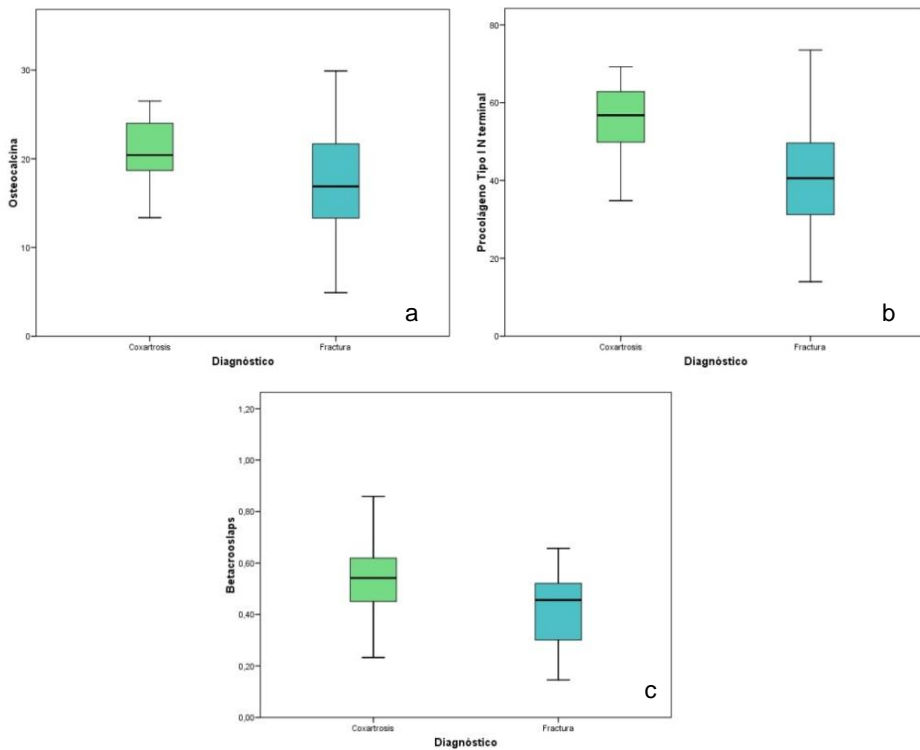
Gráfica 17: Niveles de Paratohormona en sangre según grupo diagnóstico.

5.1.19.1. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de formación ósea, como son la osteocalcina y el propéptido amino del procolágeno tipo I (PINP-I). Tampoco se observan diferencias en el marcador de reabsorción ósea valorado, el β -CrossLaps.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Osteocalcina	20,42	7,35	16,88	10,43	0,192
Procolageno tipo 1 N-terminal propeptido	56,76	16,12	40,60	27,69	0,068
Betacrosslaps	0,54	0,18	0,46	0,24	0,202

Tabla 14: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.



Gráfica 18: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. a: Osteocalcina, b: Procolageno tipo I N- terminal, c: β -CrossLaps.

5.1.20. Estudios mediante microscopía electrónica del hueso.

5.1.20.1. Análisis Microanalítico Cualitativo óseo:

Se obtienen una serie de espectros de carácter cualitativo para cada una de las muestras estudiadas. En dichos espectros se seleccionan los niveles de Ca y P en sus orbitales K contabilizándose las cuentas por segundo (CPS), el background (BKGD), fondo o radiaciones no características y el índice pico/fondo (P/B) que usaremos en el estudio cuantitativo. En el espectro microanalítico cualitativo observamos también la presencia de otros minerales como Carbono, Nitrógeno, Oxígeno, Sodio, Magnesio y Fósforo.

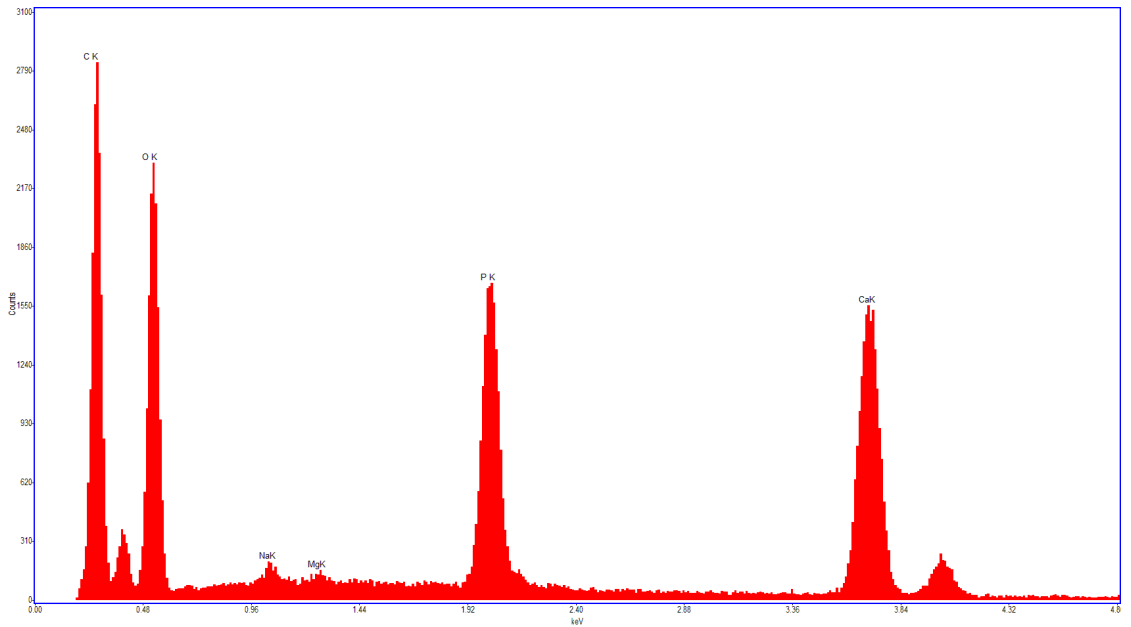


Figura 36: Espectro microanalítico cualitativo de muestra ósea donde se observan los componentes Carbono, Oxígeno, Sodio, Magnesio, Potasio, Fósforo y Calcio de un paciente con coxartrosis.

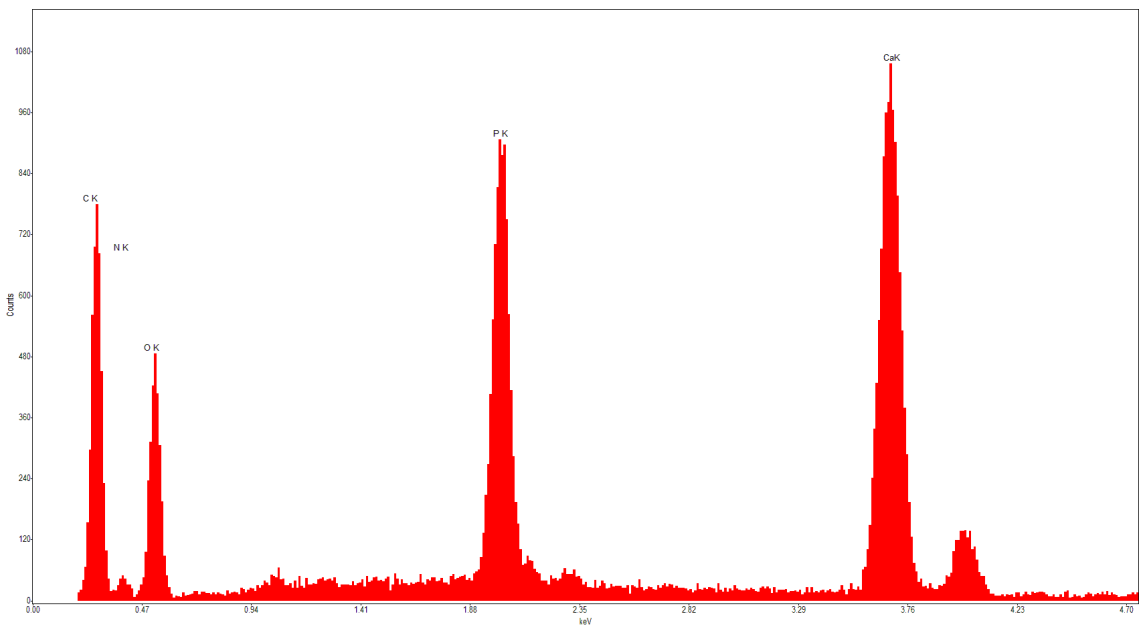


Figura 37: Espectro microanalítico cualitativo de muestra ósea donde se observan los componentes Carbono, Nitrógeno, Oxígeno, Sodio, Magnesio, Potasio, Fósforo y Calcio de un paciente con fractura de cadera.

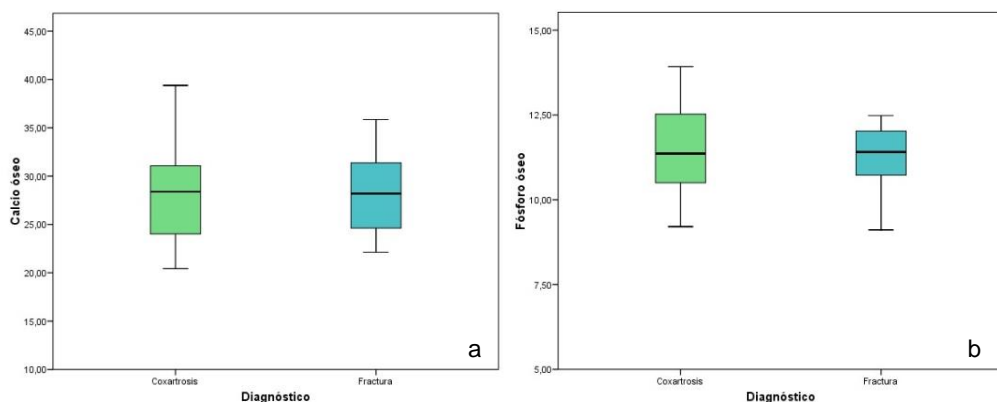
5.1.20.2. Análisis Microanalítico Cuantitativo óseo.

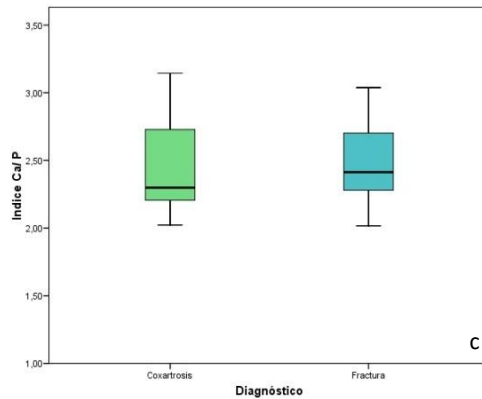
5.1.20.2.1. Análisis microanalítico cuantitativo * Grupo Diagnóstico.

En cada una de las muestras óseas se realizaron 10 determinaciones cuantitativas, por lo que en total obtuvimos 200 resultados por cada grupo diagnóstico, del Calcio, Fósforo e Índice Calcio/Fósforo presente en el hueso. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

	Coxartrosis		Fractura		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Calcio óseo	28,38	7,29	28,19	7,17	0,75
Fosforo óseo	11,36	2,17	11,40	1,37	0,77
Índice Calcio Fosforo	2,29	0,55	2,41	0,45	0,42

Tabla 15: Niveles de Calcio, Fósforo e Índice calcio /fósforo en muestras óseas obtenidas.





Gráfica 19: Niveles óseos de a: Calcio, b: Fósforo, c: Índice calcio/fósforo.

Se evaluó la concordancia mediante el Coeficiente de Correlación Intraclassa para medidas promedio para el microanálisis y el diagnóstico, entre la media de las 10 muestras y una muestra global. No se encuentra buena concordancia en los niveles de Calcio, Fósforo, Índice Calcio/Fósforo, entre la valoración de las 10 determinaciones por muestra y la muestra global del fragmento óseo.

5.1.20.2.2. Análisis microanalítico cuantitativo / Edad <75> / Sexo.

No existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Calcio, Fósforo e índice Calcio/Fósforo si dividimos a los pacientes en mayores o menores de 75 años, independientemente del diagnóstico, siendo esta edad la mediana de ambos grupos. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Calcio, Fósforo e índice Calcio/Fósforo si comparamos por Sexo, independientemente del grupo diagnóstico.

Microanálisis	Diagnóstico		Calcio	Fósforo	Índice Calcio/Fósforo
Sexo	Hombre	Mediana	25,64921	10,89131	2,39172
		RIQ	8,60699	2,28937	0,31092
	Mujer	Mediana	28,56134	11,50086	2,40692
		RIQ	6,3035	1,45899	0,58561
		<i>p</i>	0,553	0,365	0,925
	Edad	<75 años	Mediana	28,25826	11,16836
RIQ			6,38069	1,75026	0,51307
>75 años		Mediana	28,13516	11,72017	2,41248
		RIQ	8,50871	1,52264	0,54346
		<i>p</i>	0,424	0,507	0,424

Tabla 16: Análisis microanalítico cuantitativo / Edad <75> / Sexo.

5.1.21. Análisis histológico mediante microscopía óptica.

El análisis microscópico de las muestras obtenidas a 4x, se realiza mediante Software gratuito Image J (Image J 1.51w Wayne Rasband. National institutes of Health, USA <http://imagej.nih.gov/ij> Java 1.8.0_181 (32bit)). De cada muestra se realizan 3 determinaciones (120 en total) y en cada una de las imágenes se valora el número y el área de las trabéculas por mm², la longitud trabecular, ancho trabecular y distancia intertrabecular.

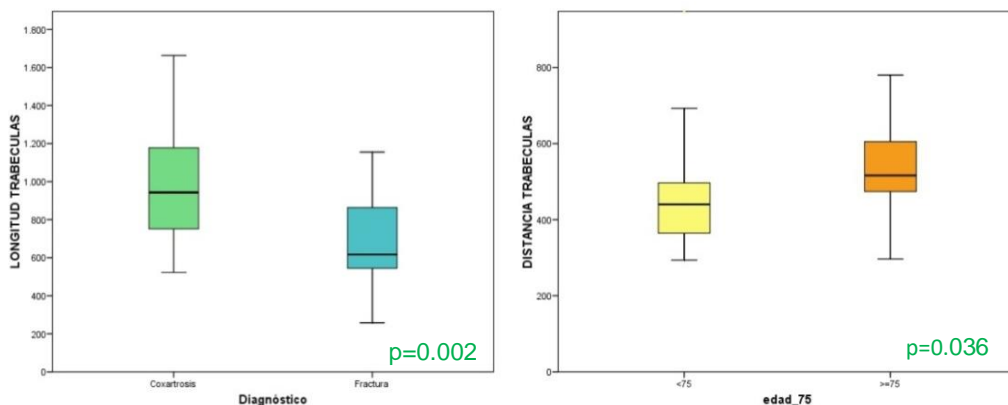
5.1.21.1. Microscopía óptica * Diagnóstico / Sexo / Edad.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de trabéculas ($p=0.498$), el área media de hueso por mm² ($p= 0.117$), ancho ($p=0.051$) y distancia intertrabecular ($p=0.957$). Sí se observan diferencias estadísticamente significativas en la longitud de trabéculas ($p=0.002$) siendo mayores en los pacientes con coxartrosis, según grupo **Diagnóstico**. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de trabéculas ($p=0.552$), el área media de hueso por mm² ($p= 0.574$), ancho ($p=0.675$), longitud ($p=0.975$) y distancia intertrabecular ($p=0.708$), según **Sexo**. Si dividimos a los pacientes por **Edad** según la mediana del grupo, en mayores y menores de 75 años, no se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de trabéculas ($p=0.162$), el área media de hueso por mm² ($p= 0.524$), ancho

($p=0.507$) y longitud ($p=0.162$) según grupo edad. Sí se observan diferencias estadísticamente significativas en la distancia intertrabecular ($p= 0.036$) siendo mayor en los pacientes con fractura.

Microscopía Óptica	Diagnóstico	Área trabeculas	Ancho trabeculas μm	Longitud trabeculas μm	Distancia intertrabecular μm	Número trabeculas	
Total	Coxartrosis	Mediana	0,13	156,10	942,78	476,25	5,67
		RIQ	0,08	70,76	448,94	284,95	1,88
	Fractura	Mediana	0,09	115,56	616,61	479,07	6,00
		RIQ	0,07	28,64	322,07	168,15	2,25
		<i>p</i>	0,117	0,051	0,002	0,957	0,498
Sexo	Hombre	Mediana	0,10	134,37	906,62	527,93	6,00
		RIQ	0,06	59,53	504,54	447,13	2,50
	Mujer	Mediana	0,09	119,40	791,86	475,29	5,67
		RIQ	0,07	50,39	347,88	132,24	1,75
		<i>p</i>	0,574	0,685	0,975	0,708	0,552
Edad	<75 años	Mediana	0,09	118,36	862,51	440,11	6,33
		RIQ	0,07	59,42	537,07	158,11	2,33
	>75 años	Mediana	0,09	128,40	790,96	516,48	5,67
		RIQ	0,06	47,51	412,47	161,72	2,00
		<i>p</i>	0,524	0,507	0,297	0,036	0,162

Tabla 17: Resultados de las mediciones por microscopía óptica, según diagnóstico, sexo y edad de los pacientes.



Gráfica 20: Medición de la longitud de las trabeculas según grupo diagnóstico y distancia intertrabecular según edad paciente.

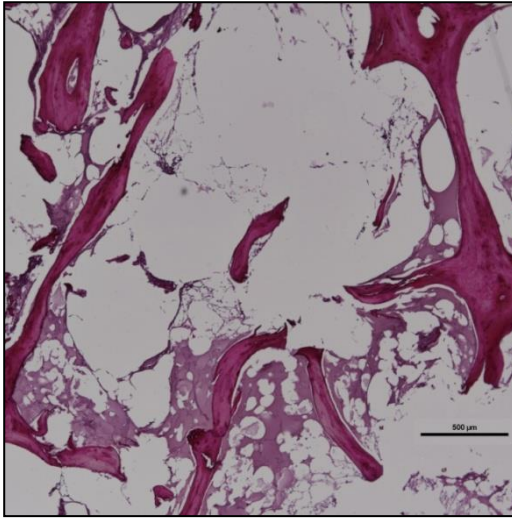


Figura 38: Imagen microscopia óptica a 4x de paciente con coxartrosis.

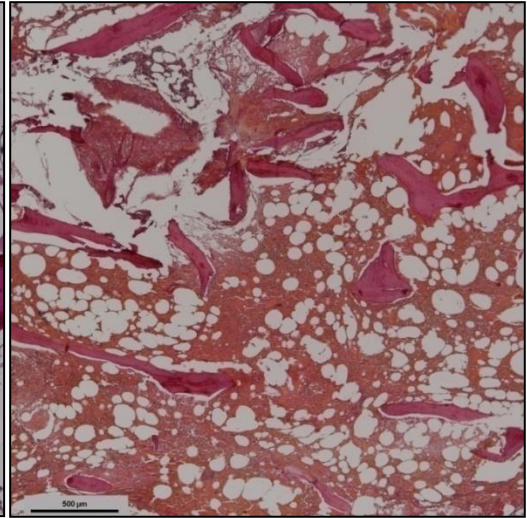


Figura 39: Imagen microscopia óptica a 4x de paciente con fractura de cadera.

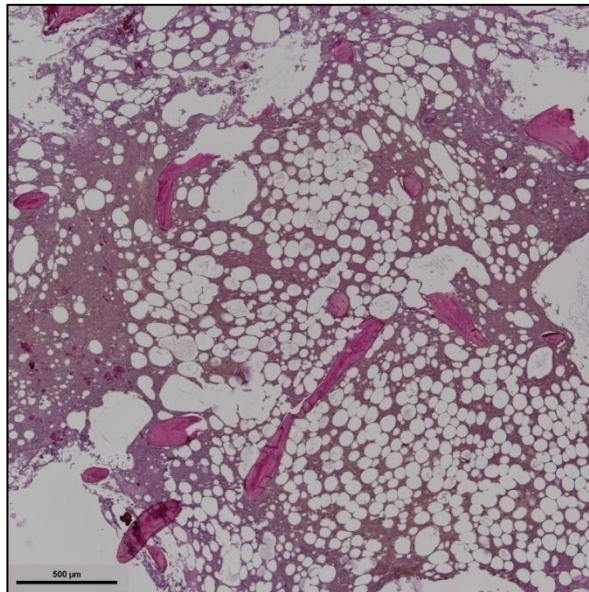


Figura 40: Imagen microscopia óptica a 4x de paciente mayor de 75 años con fractura de cadera.

5.2. Correlación niveles séricos - niveles óseos de calcio y fósforo.

Como hemos visto, los niveles sanguíneos de calcio y fósforo se encuentran disminuidos en sangre siendo las diferencias estadísticamente significativas, frente a los niveles óseos en los cuales no hay diferencias. Nos planteamos correlacionar los niveles sanguíneos y óseos de calcio-fósforo. No se encontró correlación entre Ca y P tras evaluar los niveles séricos con los obtenidos durante el estudio microanalítico en el hueso, mediante el test Rho de Spearman con un coeficiente de correlación de -0.197 ($p=0.314$) para el Ca y -0.274 ($p=0.158$) para el P.

5.3. Regresión lineal múltiple.

Se construyó modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la influencia del diagnóstico y la vitamina D, que se encuentra disminuida en pacientes con fractura, respecto al Calcio y Fósforo promedio en hueso. Se estableció el nivel de significación estadística en $p<0,05$. No se encontró correlación por diagnósticos entre los niveles de vitamina D sérica y los niveles óseos de Ca y P.

Discusión

6. Discusión.

Las fracturas de cadera en el anciano se incluyen habitualmente dentro del grupo de fracturas debidas a fragilidad ósea, correlacionándolas con la osteoporosis. Sin embargo, numerosos estudios muestran que el principal factor de riesgo de fractura en los ancianos es una caída [16–18]. Todas las personas mayores presentan osteoporosis y solo algunas sufrirán una caída; de ellas, menos de la mitad presentarán algún tipo de lesión como consecuencia de la misma [82].

La evidencia científica demuestra que el ejercicio y el entrenamiento de la marcha disminuyen el riesgo de fractura [22]. Algunos ensayos aleatorizados respaldan actuaciones más específicas a fin de evitar las caídas, como la cirugía preferente de cataratas y el marcapasos cardíaco, cuando estén indicados, así como el uso de dispositivos antideslizantes y estabilizadores de la marcha [16,27,83]. Si bien es cierto que no existe bibliografía suficiente sobre prevención de caídas con potencia suficiente para definir las fracturas como variable de resultado principal, diversos estudios aleatorizados concluyen que la prevención de caídas en ancianos también reduce el número de fracturas, a veces hasta el 50% [29,34,83]. Un metaanálisis de ensayos de intervenciones para evitar caídas demostró que el riesgo relativo de caídas lesivas podría reducirse en la misma proporción que las caídas sin lesiones (35%) [22]. Los estudios sobre el tratamiento de las discapacidades, como la cirugía de cataratas, han demostrado que las mejoras en la prevención de caídas disminuyen la incidencia de las fracturas y otros problemas asociados [28,83].

Esta visión del problema estimula a crear nuevas líneas de investigación que podrían clasificarse en dos perfiles esenciales: uno de naturaleza epidemiológica sobre la relación de causalidad entre caída y antecedentes patológicos personales, y otro sobre el estudio de las posibles diferencias del tejido óseo, fundamentalmente en lo que respecta a la estructura proteica que se mineraliza, contemplándose ambas fases: orgánica y mineral. En ambos casos la verificación de falsabilidad [38] implica

el estudio de la correlación entre las características del tejido óseo o las caídas y la aparición de las fracturas.

En nuestra serie el mecanismo de producción se contempla principalmente para los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. En todos los casos se ha producido por caídas, siendo la causa más frecuente con un 55% la caída en el domicilio, seguido de las caídas en la residencia - institución con un 25%. Solo un 15% sufre una caída en la calle. Del total de pacientes intervenidos, 3 pacientes en el grupo coxartrosis y 2 en el grupo de fractura, viven solos. La mayoría de los paciente viven acompañados por familiares o cuidadores (31 pacientes) y 4 viven institucionalizados en residencia. El 50% del total de los pacientes tenían una función autónoma y caminaban sin ayudas previas al momento de la intervención, siendo más frecuente en el grupo fractura respecto al grupo coxartrosis, 65% vs 35%; es decir, el paciente con coxartrosis estaba más limitado en su función y usaba ayudas para la marcha, respecto al paciente con fractura de cadera que era más autónomo previo al ingreso hospitalario.

Las alteraciones visuales (reducción de la agudeza visual, especialmente durante la noche, capacidad reducida para acomodar, presbicia, tolerancia reducida al deslumbramiento, reducida capacidad discriminativa para los colores ...) y las alteraciones auditivas (capacidad de discriminación reducida entre sonidos a diferentes frecuencias y distancias, capacidad reducida de discriminación entre voces contemporáneas en la conversación; reducción en la percepción de tonos puros....) se han relacionado con la etiopatogenia de las fracturas [84]. El deterioro visual es un problema relacionado con las caídas y poco estudiado, pero en general se reconoce que es un factor de riesgo importante. La prevalencia del deterioro de la visión y la ceguera aumenta con la edad y la mala visión como factor de riesgo para las caídas aunque a veces se pasa por alto, porque el proceso de disminución de la visión suele ser lento e incluso puede ser imperceptible para algunas personas mayores [85]. La agudeza visual disminuida aumenta el riesgo de caídas y lesiones, y la pérdida del

campo visual bilateral causada por el glaucoma se asocia con mayor temor a caerse con un impacto que supera muchos otros factores de riesgo [86]. La mejora de la función visual puede tener beneficios, como la disminución de eventos traumáticos y una mejor movilidad [28,83]. Las discapacidades combinadas auditivas y visuales son muy comunes en pacientes con fractura de cadera, pero existen estudios donde concluyen que las intervenciones realizadas por enfermeras no mejoran la frecuencia de caídas [87].

La pérdida de audición se asocia con una disminución en las habilidades relacionadas con la movilidad y resultados adversos, como las caídas. La detección de problemas de movilidad y riesgo de caídas en las personas con pérdida auditiva y el desarrollo de intervenciones y enfoques de capacitación dirigidos a la mejora auditiva van a permitir una movilidad segura e independiente del paciente, disminuyendo el riesgo de caídas [88]. Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran que las alteraciones sensoriales presentan una distribución uniforme en ambos grupos, déficit visual en el 35% de los pacientes con coxartrosis y en el 40% en pacientes con fractura. En cuanto al defecto auditivo, en ambos grupos existe un 20%. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, (déficit visual $p=1$ y déficit auditivo $p=1$). Los problemas auditivos y sensoriales no pueden considerarse en nuestro grupo como etiología de la fractura ya que no hay diferencias entre los grupos.

El deterioro cognitivo, independientemente del diagnóstico, es un factor de riesgo para las caídas. Los adultos con deterioro cognitivo muestran un riesgo mayor de caídas en comparación con sus pares cognitivamente intactos de la misma edad [89]. La incidencia cada vez mayor de diversas formas de demencia y los grados de deterioro cognitivo en adultos mayores han aumentado la prevalencia de caídas en esta población. La prevención temprana de caídas en adultos con problemas cognitivos leves sigue un fuerte fundamento. Cualquier intervención que pueda reducir el riesgo de futuras caídas en una etapa temprana tiene el potencial de

mantener la función y el nivel de actividad, reduciendo así la progresión hacia la discapacidad y la dependencia. No hay una guía clara sobre cómo responder a las personas con deterioro cognitivo, ya que las recomendaciones y evidencias de intervenciones efectivas de prevención de caídas para adultos mayores con deterioro cognitivo no están bien documentadas [85]. En nuestro trabajo hemos considerado pacientes con enfermedad mental aquellos que sufren cualquier proceso que pueda alterar sus capacidades cognitivas y de movilidad, y se encuadran dentro del diagnóstico de Alzheimer, Parkinson o Demencia Senil. El 50% de los pacientes del grupo con fractura de cadera presentaron algún tipo de enfermedad mental que pudo participar en la etiología de la caída que provocó la fractura, frente al 0 % de los pacientes con coxartrosis. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupo $p=0.001$.

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol y tabaco entre ambos grupos; estos hallazgos no se correspondieron con algunos estudios que han relacionado el consumo de alcohol y tabaco con mala calidad ósea y la aparición de fracturas de cadera, aunque no están definidas las cantidades a partir de las cuales aparecería el riesgo [90–92]. Se sospecha que el consumo de excitantes como el café y el té pueden alterar la composición ósea y favorecer fracturas , aunque igualmente no se han definido límites [93,94]. En nuestro estudio, tampoco existen diferencias entre los grupos en el consumo de café.

Existen numerosos estudios que han relacionado la fuerza muscular obtenida mediante dinamometría de la mano con la malnutrición de los pacientes y el estado funcional [95,96], incluso se ha propuesto como una medida para el screening de desnutrición en los pacientes hospitalizados [97]. En nuestro estudio a pesar de existir diferencias en otros parámetros utilizados para determinar desnutrición, no encontramos diferencias significativas en la medición de la fuerza entre los dos grupos $p = 0.119$ para la mano derecha y $p= 0.205$ para la mano izquierda. Estos

resultados pueden deberse a que no existen diferencias en cuanto a la composición de masa magra entre ambos grupos, la musculatura es similar, y por tanto la fuerza muscular se encuentra conservada.

Los estudios de bioimpedancia eléctrica (BIA) se basan en la estrecha relación que hay entre las propiedades eléctricas del cuerpo humano, la composición corporal de los diferentes tejidos y del contenido total de agua en el cuerpo. La BIA es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del ACT y, por asunciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la MLG y, por derivación, la MG, mediante la simple ecuación basada en dos componentes ($MLG \text{ kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ kg}$) [47]. La pérdida de masa muscular es una característica definitoria de la desnutrición, y existe un interés continuo en la evaluación del tejido magro. La investigación está aumentando en el uso de variables de bioimpedancia incluyendo el ángulo de fase y la relación de la impedancia como marcadores potenciales del estado nutricional y de resultados clínicos [97]. En nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso corporal en % $p=0.035$, en Kilogramos (kg) $p=0.023$ y en grasa corporal en Kilogramos $p=0.004$, siendo mayor en el grupo Coxartrosis, no existen diferencias en cuanto a la masa magra. Si tenemos en cuenta el diagnóstico y el sexo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los hombres, y sí hay diferencias en las mujeres respecto al peso corporal % $p=0.023$, peso corporal en Kg $p=0.005$, grasa corporal % $p=0.019$, grasa corporal Kg $p=0.01$ siendo mayor en coxartrosis, y en masa magra % $p=0.019$ que es mayor en pacientes con fractura. Estos resultados nos indican que los pacientes con fractura de cadera tienen menos peso respecto a los de coxartrosis, pero principalmente a expensas de pérdida del tejido graso. Es decir, la relación grasa-músculo muestra que hay similar masa muscular entre ambos grupos diagnósticos, y en los pacientes con coxartrosis a pesar de estar más limitados funcionalmente, la propensión a las caídas es aparentemente menor.

Se ha realizado estudio multifrecuencia del ángulo de fase a 1-10-25-50-75 - 100 y 150 Khz, obteniéndose mejores resultados en el grupo de coxartrosis con diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias. Estos resultados indican que los pacientes con fractura de cadera tienen peor estado nutricional y de hidratación que los intervenidos de coxartrosis, como también han encontrado otros autores [48].

En nuestro trabajo se encontraron diferencias significativas en el IMC entre ambos grupos diagnósticos, siendo menor en pacientes con fractura de cadera. Algunos estudios de cohorte y meta-análisis han demostrado que un IMC bajo aumenta el riesgo de fracturas de cadera con independencia de la densidad mineral ósea, si bien los mecanismos exactos que explican esta relación no están claros, aunque estando el IMC incluso dentro de límites normales, se asocia con pérdida ósea y, por lo tanto, con una mayor probabilidad de fractura [98]. Otros autores, sin embargo, sugieren la hipótesis de que el tejido adiposo alrededor del área de la cadera puede absorber parte del impacto durante la caída y proteger contra la fractura; el efecto protector del IMC alto fue el mayor entre las diferentes categorías de IMC; sin embargo, la recomendación de un aumento en el IMC de más de 25 kg / m² es inapropiada debido a la asociación con otras morbilidades [99,100]. En nuestro trabajo, considerando este límite de 25 kg / m², la mediana de ambos grupos está por encima de este valor. En el grupo con diagnóstico de coxartrosis la mediana fue de 29 kg / m², con un rango intercuartílico (RIQ) de 4,9 y en el grupo de fracturas la mediana fue de 26.2 kg / m², con un RIQ de 5,8 (Tabla 1). No obstante, el IMC también puede sugerir desnutrición, lo que facilitaría sarcopenia y propensión a las caídas [42].

En pacientes con sospecha de osteoporosis se recomienda una evaluación bioquímica para su diagnóstico y tratamiento. No se recomienda en personas sin fracturas que no tienen una historia clínica de osteoporosis secundaria y una puntuación T score más baja > - 1.0 [101]. Antes de prescribir un tratamiento,

siempre es importante discriminar las formas primarias de las formas secundarias de osteoporosis. Es un error buscar una terapia para la osteoporosis sin haber investigado la etiología [102]. La osteoporosis puede ser la única manifestación de otra enfermedad, como mieloma múltiple y otras enfermedades malignas, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, insuficiencia renal, síndromes de malabsorción intestinal, hipercalciuria idiopática, hipogonadismo masculino, enfermedad de Cushing y otros trastornos [103]. Además, la pérdida ósea puede ser secundaria al uso de fármacos como los glucocorticoides [63,64], el litio [104] y los anticoagulantes [105].

Según la bibliografía las pruebas de laboratorio que comúnmente deben ser incluidas en un diagnóstico diferencial de osteoporosis se clasifican en dos niveles: los exámenes de primer nivel, incluyen el recuento de células sanguíneas, tasa de sedimentación de eritrocitos, calcio sérico, fosfato sérico, proteínas, creatinina, fosfatasa alcalina [102]. En mujeres posmenopáusicas asintomáticas con osteoporosis, se ha demostrado que esta primera determinación detecta más del 90% de las causas secundarias de pérdida ósea [106]. Los exámenes de segundo nivel incluyen: 25-hidroxivitamina D sérica, TSH, PTH, Anticuerpos anti-tejido transglutaminasa, Cortisol libre en orina, cortisol sérico después de 1 mg de supresión con dexametasona, Testosterona sérica y SHBG (en hombres), Triptasa sérica (o N-metilhistamina en orina), ferritinemia, cadenas ligeras kappa y lambda libres [102]. En nuestro estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en los niveles obtenidos mediante bioquímica al ingreso de glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, Gamma GT, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina total, LDH, Triglicéridos, Colesterol, Colesterol HDL y Colesterol LDL. En cuanto a las proteínas, existen diferencias en las proteínas totales $p=0.020$, albúmina $p=0.049$ y prealbúmina $p=0.014$ estando todas disminuidas en el grupo fractura, corroborando los resultados obtenidos hasta ahora: que los pacientes con fractura de cadera son más frágiles y están más desnutridos que los pacientes con coxartrosis [51–53].

También hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de proteína C reactiva (PCR), $p < 0.001$ estando más elevados en paciente con fractura (5.57 mg/dL); siendo la PCR un reactante de fase aguda, y el paciente padecer una fractura, parece esperable que la PCR se encuentre elevada en el grupo fractura de cadera. Un aumento en los niveles de PCR, especialmente por encima de 10.0 mg/dL, se ha asociado con mayor mortalidad al año en fractura de cadera [107]. Algunos autores establecen una relación entre el estado nutricional del paciente calculado mediante el índice nutricional pronóstico (INP), que se establece según la concentración de albúmina sérica y el número de linfocitos en sangre y que se puede utilizar para evaluar el estado inmunológico y nutricional de los pacientes, y la PCR. El INP se calcula siguiendo la fórmula: $10 \times \text{albúmina sérica (g/dL)} + 0.05 \times \text{linfocitos totales sangre (/mm}^3\text{)}$ [108]. La relación PCR / INP se correlaciona con la supervivencia a 1 año en pacientes ancianos después de la cirugía de fractura de cadera [109]. En nuestro estudio, los pacientes con fractura de cadera tienen una relación PCR / INR de 0.12 respecto a los pacientes con coxartrosis que es de 0.022, esto significa que los pacientes con fractura de cadera tienen mayor riesgo de fallecimiento en el primer año respecto a los pacientes con coxartrosis tras el procedimiento quirúrgico.

Más del 98% del Ca del organismo se encuentra en el hueso, donde actúa como soporte mecánico y como reservorio endógeno. El 1% del Ca óseo es intercambiable con el líquido extracelular, para mantener un equilibrio estable del mismo. El Ca del líquido extracelular, que supone el 1% del Ca total, se encuentra en varias formas: como iones libres (forma activa), iones unidos a proteínas plasmáticas (predominantemente la albúmina) y formando complejos (fosfato, sulfato) [110]. La absorción intestinal de Ca es pobre ($< 50\%$) y disminuye en el anciano. La eliminación se realiza en orina, sudor y heces. Las pérdidas renales apenas varían, aunque oscile mucho la cantidad ingerida. En casos de balances negativos de Ca, con pérdidas mayores que el Ca absorbido a nivel intestinal, la calcemia se mantendrá en rangos normales a expensas de la reabsorción de Ca óseo. Los valores normales de Ca

plasmático total en el adulto sano son de 8,8 a 10,4 mg/dl [111]. En nuestros pacientes, los niveles de calcio sérico se encuentran discretamente disminuidos en los pacientes con fractura de cadera mediana 8.65 mg/dl con RIQ de 0.60 mg/dl respecto a los pacientes con coxartrosis mediana 9.15 mg/dl RIQ 0.45 mg/dl siendo los resultados estadísticamente significativos $p < 0.001$. Esta disminución del Ca en los pacientes con fractura puede ser multifactorial, por un lado debido a la desnutrición que hemos visto que sufren y por otro lado a la menor reabsorción de calcio a nivel intestinal mediado por la Vitamina D, [112,113], vitamina, que se encuentra especialmente disminuida en los pacientes del grupo con fractura de cadera.

La localización más importante de fósforo es el hueso, donde encontramos el 80-85%. El resto se distribuye entre el líquido extracelular y tejidos blandos. El fósforo interviene en multitud de procesos metabólicos, como el almacenamiento de energía; actúa como intermediario celular y en el transporte de membrana, y es constituyente del ADN y ARN [110,114]. La concentración plasmática normal en el adulto es de 2,5 a 4,5 mg/dl. Se mantiene en este rango gracias a los procesos de absorción intestinal, reabsorción tubular renal e intercambios a nivel intra-extracelular y óseo [111].

En nuestro trabajo, los niveles de Fósforo se encuentran en rango de normalidad en ambos grupos, pero en el grupo fractura se encuentra rozando el límite inferior, mediana 2.85 mg/dl RIQ 0.77 mg/dl frente al grupo coxartrosis con una mediana 3.30 mg/dl y RIQ 0.45 mg/dl existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.032$). A pesar de estas diferencias que hemos indicado, en ambos grupos los niveles de fósforo se encuentran en rango de normalidad, lo que puede explicar su no movilización del hueso, donde no existen diferencias entre ambos grupos en los niveles de fósforo.

La Organización Mundial de la Salud recomienda que la ingesta de sodio se reduzca a menos de 2g por día [115]. En Estados Unidos de América se recomienda que la ingesta de sodio se reduzca a menos de 2300 mg diarios y a 1500 mg diarios o menos para ciertas poblaciones. Sin embargo, el papel de la ingesta elevada de sodio en relación con problemas de salud ha sido objeto de controversias [116,117]. El sodio aumenta la excreción de calcio y una mayor excreción de calcio se asociaría con una menor densidad mineral ósea (DMO) siendo un predictor de fracturas osteoporóticas [118]. En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que una ingesta alta de sodio también puede ser un factor de riesgo para la osteoporosis [119,120]. Los pacientes con fractura de cadera presentan en nuestra serie niveles más bajos de sodio que los pacientes con coxartrosis, siendo las diferencias estadísticamente significativas $p=0.016$. Esta disminución del Sodio sérico en teoría debería de ser un mecanismo " protector " para el déficit de calcio, pero también el calcio sérico se encuentra disminuido en este grupo de pacientes. La regulación del balance de sodio dentro del cuerpo es bastante compleja y el contenido adecuado de sodio en todo el cuerpo es necesario para mantener el volumen sanguíneo central y la perfusión renal y, por lo tanto, está estrechamente regulado por mecanismos de defensa homeostáticos mediados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) [118]. Los osteoclastos expresan el receptor de angiotensina tipo 1, el receptor de angiotensina tipo 2 y los receptores de aldosterona. En estudios experimentales, la activación de RAAS o la infusión crónica de angiotensina II aumenta la resorción ósea, mientras que la ausencia del receptor de angiotensina tipo 1 se asocia con una mayor resistencia ósea [121,122]. Es podría explicar nuestros hallazgos.

La ingesta alta de potasio aumenta la absorción de calcio , pero no existe unanimidad en los estudios a este respecto ; por lo tanto, se podría suponer que la relación entre la ingesta de sodio y la osteoporosis podría depender de las ingestas de calcio y potasio [118,123]. Los niveles de potasio en el grupo fractura se

encuentran disminuidos (mediana 4.20 mEq/l RIQ 0.45 mg/dl) respecto a los del grupo coxartrosis (mediana 4.50 mEq/l RIQ 1.20 mg/dl) siendo los resultados estadísticamente significativos ($p= 0.003$). Las diferencias en los niveles de K son mayores que en los niveles de Na; al prevalecer la disminución de K ocasionaría una baja absorción de calcio sérico justificando también su disminución sanguínea en los pacientes con fractura de cadera.

La vitamina B12 y el déficit de ácido fólico se asocian con una mayor concentración sérica de homocisteína. Una homocisteína sérica alta es un factor de riesgo para fracturas. Ambas vitaminas desempeñan un papel en la remetilación de la homocisteína a la metionina. La fisiopatología y la aparición de fracturas no está clara, pero puede implicar alteraciones en la densidad mineral ósea, recambio óseo, flujo sanguíneo óseo, metilación del ADN y / o función física y riesgo de caída [124]. Los estudios de cohorte epidemiológicos muestran fuertes asociaciones entre las concentraciones séricas bajas en vitamina B12 y altas en homocisteína y la incidencia de fracturas. Las relaciones de baja vitamina B12 y ácido fólico y altas concentraciones de homocisteína con baja densidad mineral ósea son equívocas [124]. Otros estudios asocian la etiología de la fractura relacionada con la vitamina B12 con los problemas cognitivos, donde los niveles séricos de vitamina B12 ≤ 350 pg/ml se asociaron de forma independiente con puntuaciones del test Mini-Mental State Examination (MMSE) más bajas en pacientes ancianos con fractura de cadera [125]. Un estudio sobre mujeres brasileñas postmenopáusicas no encontró relación entre los niveles séricos de vitamina B12 y la baja densidad mineral ósea [126] ni en otro estudio casos control realizado en Noruega [127]. El tratamiento con ácido fólico más vitamina B12 no se asoció con el riesgo de fractura de cadera [128]. En nuestra serie no se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de folato ni de vitamina B12 entre ambos grupos, por lo que no tienen influencia en la posible etiopatogenia de la fractura ni tiene relación con el mayor número de problemas cognitivos de los pacientes de grupo fractura.

El tejido óseo es altamente dinámico y se somete a remodelaciones continuas a lo largo de la vida. Después de la resorción ósea, el nuevo hueso se forma a partir de osteoblastos que producen osteoide (matriz extracelular) que se mineraliza. Este proceso está estrechamente controlado por factores endocrinos, de los cuales la 1,25-dihidroxitamina D3 es importante para la mineralización del tejido óseo ya sea de manera indirecta o directa. Los efectos indirectos se producen a través de la absorción de calcio y fosfato en el intestino y la reabsorción renal de Calcio. Los efectos directos están dirigidos a las células formadoras de hueso (osteoblastos) para mejorar la diferenciación y la mineralización, ya que los osteoblastos expresan en su superficie receptores para la vitamina D [129]. La insuficiencia de vitamina D es muy común en la población adulta española. Se estima que sería necesario un umbral en suero de 25 (OH) D de alrededor de 30 ng/ml para la prevención del hiperparatiroidismo secundario, independientemente de la ingesta de calcio en los productos lácteos. En un estudio sobre un total de 1811 individuos (1154 mujeres posmenopáusicas y 657 hombres) de 44 a 93 años los niveles séricos de 25 (OH) D fueron inferiores a 10, 20 y 30 ng / ml en 5%, 40% y 83% de los participantes, respectivamente. En el análisis multivariado, los niveles de 25 (OH) D se correlacionaron negativamente con la edad, la PTH sérica y la creatinina, el índice de masa corporal, el tabaquismo, el consumo de alcohol y varias enfermedades crónicas, pero de manera positiva con el consumo de calcio en los lácteos [66]. El descenso de los niveles de vitamina D en el anciano dará lugar a un incremento secundario de la PTH destinado a mantener la calcemia en rango normal a costa de una mayor reabsorción ósea. En nuestro estudio, si valoramos los niveles de vitamina D por grupo diagnóstico observamos que existen diferencias estadísticamente significativas siendo menor en el grupo fractura, y si lo analizamos por sexo, también observamos que existen diferencias estadísticamente significativas; hombre $p=0.024$, mujer $p=0.000$. Los niveles de vitamina D dentro del grupo fractura, están más disminuido en hombres que en mujeres. En ambos grupos

la mediana por sexo está por debajo del límite de suficiencia, que se estima por encima de 30 (ng/mL). Esta disminución de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que es evidente en el grupo fractura (PTH 68.59 pg/ml) con diferencias estadísticamente significativa $p= 0.024$ respecto al grupo coxartrosis (PTH 49 pg/ml) cuyo nivel puede considerarse normal (rango normalidad PTH 10-55 pg/ml).

Hay estudios donde se cuantifica a partir de qué nivel de vitamina D hay niveles de PTH anormalmente elevados [130]. Estos autores calcularon el valor de 25 OHD para el que la PTH se elevaba por encima de 70 pg/ml con la mayor sensibilidad y especificidad. De los pacientes con PTH normal, el 71% tenían valores de vitamina D normales, mientras que, de los pacientes con PTH elevada (mayor de 70 pg/ml), casi la mitad presentaban una vitamina D menor de 24 ng/ml, porcentaje que aumentaba según se iba elevando la PTH. Con los resultados de este estudio, realizado con un método debidamente calibrado, se puede decir que el 44,9% de pacientes con valores de vitamina D menores de 24 ng/ml presenta niveles de PTH anormalmente elevados, con una función renal normal y valores de calcio y fósforo normales [130]. No obstante los hallazgos de los metaanálisis recientes de suplementación con vitamina D sin la administración conjunta de calcio no han mostrado prevención de fracturas, posiblemente debido a un poder insuficiente o dosis inadecuadas, o porque la intervención no fue dirigida a poblaciones deficientes. A pesar de estos datos, casi la mitad de los adultos (mayores de 50 años) continúan usando estos suplementos.

El uso generalizado continuo de la vitamina D para la prevención de la osteoporosis en adultos que viven en la comunidad sin factores de riesgo específicos para la deficiencia de vitamina D, parece ser inapropiado [131]. En otro metaanálisis con datos de más de 50.000 adultos mayores se concluye que el calcio con o sin vitamina D solo tiene efectos débiles e inconsistentes en la prevención de la fractura,

y que la vitamina D sin calcio no tiene efecto en la fractura. También detallan eventos adversos no reconocidos previamente con los suplementos de calcio, como cálculos renales, infarto de miocardio, hipercalcemia y hospitalización con síntomas gastrointestinales agudos. El papel de los suplementos de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis es muy limitado.

No se deben recomendar suplementos de calcio ni de vitamina D para la prevención de fracturas en adultos sin factores de riesgo, aunque debe considerarse la vitamina D para la prevención de la osteomalacia en personas en riesgo [132]. Por otra parte, la inferencia al humano de resultados de investigaciones en animales sobre la vitamina D hay que tomarlos con cautela dado que difieren dependiendo de las especies. Mientras que en el humano estimulan la mineralización, en los muridos la inhiben [129].

El índice neutrófilo/linfocitos se ha usado como un indicador independiente de presencia de fractura y como predictor de resultados postoperatorios pobres, que incluye la lesión miocárdica, alta respuesta inflamatoria / infección y muerte hospitalaria, considerándose este riesgo a partir del ratio ≥ 5.1 [133–135]. En nuestra serie, existe elevación estadísticamente significativo ($p=0.001$) de los niveles de neutrófilos y leucocitos en el grupo fractura, con un descenso de los linfocitos ($p=0.001$). El ratio neutrófilos/linfocitos se encuentra por debajo de 5.1 en ambos grupos. Estos resultados contrastan con los que previamente hemos descrito del índice PCR/INP donde el paciente con fractura de cadera presentaba menor supervivencia que el del grupo coxartrosis. Los índices descritos se basan en la respuesta inflamatoria aguda del paciente, y esta puede verse influenciada por muchas variables propias del mismo como, por ejemplo, el estado nutricional, pudiendo dar resultados no reales. Consecuentemente, son necesarios estudios más amplios y multifactoriales.

La fragilidad esquelética a menudo acompaña a la diabetes tipo 1 y tipo 2, y se considera una complicación patológica de esta enfermedad. Aunque la baja masa ósea en la diabetes tipo 1 puede contribuir a un aumento en el riesgo de fractura, también se observa un aumento de incidencia en individuos con diabetes tipo 2 a pesar de tener una densidad mineral ósea normal o incluso alta y mayor IMC (factores que se consideran protectores contra fracturas en individuos sin diabetes). Existen una serie de características estructurales óseas que predisponen a las fracturas en el paciente diabético, como son mayor porosidad cortical, menor área cortical y disminución de la resistencia ósea. Estas características sugieren que la calidad biomecánica ósea se ve afectada en individuos con diabetes [55].

La DMO se reduce en los niños con diabetes tipo 1 y estas reducciones se mantienen durante la edad adulta, lo que conduce a osteopenia y, en última instancia, osteoporosis con alto riesgo de fractura. La pérdida de DMO ocurre tanto en el esqueleto axial como en el apendicular y puede verse en los compartimentos óseos tanto corticales como trabeculares. La osteopenia no siempre se relaciona con la duración y la gravedad de la enfermedad según lo medido por HbA1c [56]. En nuestra serie, los niveles de insulina y hemoglobina glicosilada no presentan diferencias estadísticamente significativas, $p=0.222$ y $p=0.863$ respectivamente, y con valores dentro de la normalidad por lo que no hay influencia de la glucemia en los resultados de densidad, estructura y composición mineral ósea que hemos obtenido en el hueso.

El factor de crecimiento insulínico tipo I o somatomedina C (IGF-I) condiciona los efectos anabólicos de la hormona del crecimiento (GH) en músculo y hueso. Tanto la desnutrición como el estrés metabólico agudo comportan alteraciones en los niveles de distintas hormonas y concretamente una disminución de los niveles de IGF-I y un aumento de los niveles de GH. Por todo ello, algunos autores lo han considerado un marcador de desnutrición en ancianos [57]. El IGF-I estimula la

replicación del osteoblasto, la síntesis proteica de la matriz ósea y la formación-activación del osteoclasto. Sin embargo, no se conoce al completo el mecanismo por el cual la IGFI influye en el metabolismo óseo. El IGF-I no solo es importante en el mantenimiento de la masa ósea, sino que también puede influir en aspectos cualitativos del tejido óseo. La determinación de los niveles séricos de IGF-I puede mejorar los métodos actuales de evaluación del riesgo de fractura, aparte del potencial del IGF-I como tratamiento anabólico óseo [57].

Las Hormonas tiroideas (TSH, T4 libre) son esenciales para el crecimiento normal esquelético y el mantenimiento de la masa ósea en el adulto. El hipotiroidismo genera una alteración en la formación ósea y un crecimiento retardado mientras que el hipertiroidismo genera una edad ósea avanzada y un descenso de masa ósea. El mecanismo de actuación es poco conocido pero se ha propuesto que, además del efecto directo de las hormonas tiroideas, la propia TSH puede ser un regulador directo negativo del turnover actuando a través de receptores tanto en osteoblastos como en osteoclastos [59,60]. El tratamiento con hormona tiroidea estimula el crecimiento de recuperación y la maduración ósea, pero la recuperación puede ser incompleta dependiendo de la duración y la gravedad del hipotiroidismo antes del tratamiento. Datos recientes indican que el hipertiroidismo subclínico está asociado con una baja densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura [136]. Los niveles de hormona tiroidea en el extremo superior del rango de referencia eutiroideo se asocia con una baja DMO y un mayor riesgo de fractura por fragilidad osteoporótica. El estado eutiroideo es necesario para el crecimiento postnatal normal y la acumulación de minerales en los huesos, y es fundamental para el mantenimiento de la estructura y la fuerza ósea del adulto [136]. En nuestra serie los niveles de TSH y T4 libre se encuentran dentro de rango normalidad en ambos grupos, y sin diferencias estadísticamente significativas, $p=0.527$ para TSH y $p=0.504$ para T4 libre, por lo que no interfieren en los resultados obtenidos del metabolismo óseo pues la DMO no se ve afectada y aunque en

nuestro estudio sí que existen alteraciones en la estructura ósea trabecular no son secundarias a la alteración de las hormonas tiroideas.

Los bajos niveles de andrógenos incluyen un aumento de masa grasa y pérdida de masa ósea y muscular. Diversos trabajos observacionales han encontrado una asociación entre el uso de testosterona en hombres y ganancia de densidad ósea, cambios favorables en marcadores de turnover óseo y menor riesgo de fracturas osteoporóticas [61,62].

La dehidroepiandrosterona (DHEA), secretada principalmente por la corteza suprarrenal, y su éster de sulfato, DHEAS, son los esteroides circulantes más abundantes. Ambas poseen efectos múltiples en el envejecimiento humano, el metabolismo óseo, las enfermedades metabólicas y otras afecciones de salud. Los niveles reducidos de DHEA y DHEAS relacionados con la edad se asocian con osteopenia y osteoporosis. Los estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales indican que la terapia de reemplazo de DHEA puede ser beneficiosa para la salud ósea a través de la inhibición de la IL-6 catabólica esquelética y la estimulación de los mecanismos osteoanabólicos mediados por IGF-I [137,138]. La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) también se ha relacionado con densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo en hombres. Los niveles de SHBG se relacionaron de forma independiente con los parámetros óseos y la osteopenia en hombres de edad ≥ 50 años. Los niveles elevados de SHBG se relacionan con mayor prevalencia de osteoporosis y osteopenia, así como riesgo de fractura. Los niveles de SHBG son factores predictivos de la densidad mineral ósea en hombres ancianos sanos [139,140]. No existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de testosterona ($p=0.153$), DHEAS ($p=0.413$) o SHBG ($p=0.156$) entre los dos grupos de nuestra serie. Por tanto el riesgo secundario de osteoporosis o alteración de la densidad mineral derivado del déficit de testosterona - DHEAS o al aumento de SHBG no existe entre los grupos de estudio.

Los marcadores de recambio óseo se utilizan para cuantificar la remodelación ósea (reabsorción / nuevo ciclo de formación), son predictivos de la pérdida de masa ósea y, en algunos estudios del riesgo de fractura [141–144]. Se pueden usar para evaluar las actividades enzimáticas de los osteoblastos, osteoclastos y componentes liberados de la matriz ósea. Los niveles de marcadores de recambio óseo son, por lo tanto, proporcionales a la tasa de remodelación ósea. Durante la vida, el metabolismo óseo varía en velocidad y en el equilibrio entre la reabsorción y la formación. La rotación ósea aumenta rápidamente después de la menopausia: todos los marcadores de recambio óseo son altos y la pérdida de masa ósea es rápida. Los aumentos en los marcadores de resorción se asocian con un mayor riesgo de fractura independiente de la densidad mineral ósea [145].

Los marcadores de formación ósea se miden preferentemente en el suero, mientras que los marcadores de resorción ósea se miden tanto en suero como en orina. Incluyen: marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, propéptidos de procolágeno tipo I (P1NP)) y marcadores de resorción ósea, que son los metabolitos relacionados con la degradación del colágeno tipo I: la hidroxiprolina, piridinolina y deoxipiridinolina libre y los telopéptidos amino y carboxiterminal del colágeno (NTX y CrossLaps). El β -CrossLaps, relacionado con la degradación del colágeno, proviene de la región telopeptídica carboxiterminal del colágeno tipo I, y el ensayo para su determinación ha demostrado ser un buen índice de resorción ósea [72]. Entre estos marcadores, el P1NP (un marcador de formación ósea) y el β -CrossLaps sérico (un marcador de resorción ósea) son los más fiables, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento [102].

La medición de estos metabolitos puede variar dependiendo del método de medida, así como de variables del paciente. El ritmo circadiano tiene picos al amanecer y depresión al atardecer; el IMC alto, el tabaquismo, la ovulación, y los

primeros 4-6 meses postfracturas aumentan los marcadores , mientras que el uso de contraceptivos, el tiempo postprandial y el ejercicio físico los disminuyen. Por tanto, las tomas deben hacerse siempre en la misma hora, a media mañana, y en el mismo laboratorio. La ingesta alimenticia influye, igualmente, en estas mediciones [146]. En nuestra serie no se observan diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de formación ósea, como son la Osteocalcina ($p= 0.192$) y el péptido amino del procolágeno tipo I (P1NP) ($p=0.068$). Tampoco se observan diferencias en el marcador de reabsorción ósea valorado, el β -CrossLaps ($p= 0.202$). Aunque se ha demostrado que los niveles elevados de marcadores de remodelado óseo predicen tasas rápidas de pérdida ósea en mujeres ancianas, estas pruebas de laboratorio no se pueden usar para diagnosticar osteoporosis de forma rutinaria en la clínica [141,147]. No obstante, los marcadores han demostrado ser útiles para medir la respuesta al tratamiento farmacológico y mejorar el cumplimiento del tratamiento del paciente [148]. En nuestro estudio no existen diferencias en los marcadores de formación ni de reabsorción del hueso entre los dos grupos, a pesar de que los niveles de calcio y fósforo están disminuidos en sangre y teóricamente debería estar aumentada la reabsorción ósea, hace pensar que debe de existir otro mecanismo para el mantenimiento de la homeostasis Ca/P no exclusivamente ligado a la destrucción ósea.

La hidroxiapatita cristalina es el principal componente mineral del hueso, que constituye aproximadamente un cuarto del volumen y la mitad de la masa del hueso adulto normal. Los componentes de Ca y P (fosfato inorgánico) de estos cristales se derivan del plasma sanguíneo y, a su vez, de fuentes nutricionales. El fosfato de Ca amorfo madura a través de varias etapas intermedias para formar hidroxiapatita, siendo los metabolitos de la vitamina D importantes mediadores de la regulación del Ca, donde la deficiencia de la vitamina D conducirá al agotamiento de los minerales óseos [149]. Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de que los niveles de Ca, P y vitamina D se encuentran disminuidos en sangre, no afectaron a su concentración ósea. Existe poca evidencia de una relación entre la densidad ósea y la ingesta de

calcio, pero sí con la aparición de efectos adversos como problemas gastrointestinales, cálculos renales e incluso problemas cardiovasculares [150]. Por tanto, el tratamiento de la osteoporosis mediante Ca y vitamina D no parece adecuado si no existe hipovitaminemia o hipocalcemia como han puesto de manifiesto algunos autores [131,150–152].

Los estudios sobre la nanoestructura, composición y microarquitectura de la zona superolateral del cuello femoral en pacientes ancianos con fractura de cadera comparándolos con controles sanos han demostrado que los cristales minerales en las superficies óseas corticales externas del grupo de fractura son más grandes, con un mayor contenido mineral y un perfil de mineralización más homogéneo. Sin embargo, estas muestras presentaron valores de porosidad cortical que fueron casi un 35% más alto [153]. La relación Ca-P no parece diferir entre las lagunas de osteocitos hipermineralizados y la matriz ósea en los grupos de osteoporosis y osteoartrosis. Aunque el papel de las lagunas de osteocitos hipermineralizados en la remodelación ósea y las propiedades biomecánicas del hueso requieren más investigación, estos hallazgos son muy interesantes para relacionar la hipermineralización con la susceptibilidad a la fractura de cuello femoral [154].

En nuestro trabajo, las muestras óseas de ambos grupos se tomaron de la metáfisis proximal del fémur, a diferencia de otros estudios que lo hicieron de la cabeza femoral, lo que incurre en un sesgo de selección dada la mayor densidad ósea de la cabeza femoral en los casos de coxartrosis. Tampoco tomamos las muestras de la cortical del cuello femoral, pues en la artroplastia lo preservamos. Todos los resultados de las muestras de ambos grupos se calcularon en relación de peso de Ca y P [80]. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas para el Ca, el P o el índice Ca / P . Estos resultados revelan que la composición mineral mediante microanálisis cuantitativo del hueso esponjoso obtenido de pacientes con osteoartrosis de cadera es similar al hueso de los pacientes con fractura de cadera. Este hallazgo asociado con concentraciones séricas alteradas de Ca y P (niveles

séricos/óseos: coeficiente de correlación de -0.197 ($p=0.314$) para el Ca y -0.274 ($p=0.158$) para el P), refuta la idea de aumentar la ingesta de Ca o administrar medicamentos para aumentar la mineralización en pacientes con osteoporosis para la prevención de fracturas de cadera. Por ello, es consecuente lo que algunos autores recomiendan de determinar las fracciones de Ca y P en las mediciones de densidad mineral ósea, con el fin de mejorar la evaluación del riesgo de fractura y lograr terapias más específicas [155].

En relación con la fase orgánica de las muestras óseas, el número de trabéculas y su conectividad presentan una importancia muy significativa en el comportamiento biomecánico del hueso esponjoso. Una estructura con mayor número, grosor y conectividad entre trabéculas será más resistente [156]. En un estudio que compara hueso esponjoso de fémures proximales de mujeres con fracturas de cadera ($n=26$) y control con muestras de cadáveres femeninos ($n=32$) mediante un sistema de tomografía microcomputadorizada observaron que las muestras de los sujetos control tenían una fracción de volumen óseo y conectividad significativamente mayores que las de pacientes con fracturas de cadera sin que se observaran diferencias en el grosor trabecular ni número de trabéculas entre los grupos. Sin embargo, hubo diferencias en la disposición espacial tridimensional de las trabéculas. Las muestras de fractura tenían una estructura significativamente más anisotrópica que las muestras de control, con menos elementos trabeculares transversales al eje de carga primario. Las relaciones entre los parámetros mecánicos y arquitectónicos fueron significativamente diferentes entre los grupos, lo que sugiere que el grupo de fractura y de control tienen diferentes relaciones estructura-mecánica [157].

En nuestro estudio no se observaron diferencias entre grupos en el número de trabéculas, su anchura o distancia intertrabecular, aunque el ancho de las trabéculas estuvo muy próximo a la significación estadística ($p=0.051$). Sí existen

diferencias en la longitud de las trabéculas, siendo mayores en el grupo de pacientes con coxartrosis. Si dividimos al grupo por sexo, no se observaron diferencias significativas en ninguna variable. Cuando los dividimos según la mediana de edad, 75 años, se observan diferencias estadísticamente significativas en la distancia intertrabecular (Tabla 17). Estos datos podrían explicar la epidemiología de la fractura de cadera con alteración en la biomecánica y estructura ósea en pacientes de mayor edad, al tener mayor distancia entre las trabéculas, y con trabéculas de menor longitud y ancho, así como los patrones fracturarios más graves.

A pesar de la disminución sérica significativa de los niveles de Ca y P en los pacientes con fractura de cadera, no se observó correlación con los niveles óseos, que fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, sí existen diferencias en la estructura ósea orgánica en cuanto a longitud y grosor trabecular con lo que se suscita el planteamiento de nuevas hipótesis. Por una parte, la aparente irrelevancia de la administración terapéutica de Ca y P para prevenir las fracturas, así como de fármacos que facilitan su absorción intestinal porque estos minerales no están disminuidos en el hueso, según se ha comentado anteriormente; pero dado que intervienen en el metabolismo muscular, se puede establecer la hipótesis de que sus bajos niveles séricos con niveles óseos normales podrían relacionar las fracturas con las caídas como consecuencia de la alteración de la fisiología muscular y la sarcopenia senil, sin menoscabo de otras incapacidades por la edad. La aparición de desnutrición en los pacientes con fracturas de cadera ha sido ampliamente demostrada [158], y ello es también condicionante de sarcopenia [41,42]. Las líneas de tratamiento en la osteoporosis deben dirigirse a aumentar la síntesis de trabéculas óseas que refuercen su estructura, con implicaciones sobre la nutrición previa a la fractura. En nuestro trabajo el IMC estuvo disminuido en el grupo de pacientes con fractura de cadera lo que puede ser un indicador de desnutrición [159] . No obstante, ninguno de estos tratamientos previenen las caídas, no asegurándose así la disminución de fracturas de cadera en la población.

Conclusiones

7. Conclusiones.

1.- La desnutrición condiciona una mayor frecuencia de caídas y morbimortalidad en pacientes con fractura de cadera.

2.- La disminución de niveles de Calcio y Fósforo séricos en pacientes con fractura de cadera, no se correlacionan con los niveles óseos, que no están disminuidos.

3.- No existe correlación entre los niveles de vitamina D sérica y los niveles óseos de Calcio y Fósforo entre pacientes con fractura de cadera y coxartrosis.

4.- En los pacientes con fractura de cadera existen diferencias en la estructura ósea orgánica con longitud y grosor trabecular disminuidos respecto a los pacientes del grupo coxartrosis. La distancia entre las trabéculas aumenta con la edad.

5.- Las líneas de tratamiento en la osteoporosis deben dirigirse a aumentar la síntesis y mejorar la microarquitectura de las trabéculas óseas que refuercen su estructura.

Relevancia Clínica y Social

8. Relevancia Clínica y Social.

Debería discutirse una redirección de la prevención de las fracturas de cadera hacia dos líneas fundamentales:

1.- Prevención de las caídas, manteniendo las capacidades sensoriales y físicas mediante programas que fomenten los hábitos de vida sana, incluyendo la alimentación y el ejercicio físico, corrigiendo déficits como las cataratas, la sordera, las alteraciones de la marcha o la debilidad muscular.

2.- Prevención de la masa ósea facilitando medidas para evitar la desnutrición a lo largo de la vida con programas desde la infancia y con políticas sanitarias de reasignación de recursos a fármacos que demuestren su efectividad en el mantenimiento de la masa ósea, junto con programas que combatan la exclusión social y, por tanto, la desnutrición. La administración de fármacos sin combatir la desnutrición no parece una medida eficiente.

Bibliografía

9. Bibliografía

- [1] Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain. *An Med Interna* 2002;19:389–95. doi:10.4321/S0212-71992002000800002.
- [2] Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury* 2018;49:1458–60. doi:10.1016/j.injury.2018.04.015.
- [3] Chang W, Lv H, Feng C, Yuwen P, Wei N, Chen W, et al. Preventable risk factors of mortality after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018;52:320–8. doi:10.1016/j.ijvsu.2018.02.061.
- [4] The New Zealand Guidelines Group Incorporated (NZGG). Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over. New Zealand. 2003.
- [5] Svedbom A, Mc Closkey E V., Ivergård M, Kanis JA, Stenmark J, Hernlund E, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8. doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
- [6] Chen FP, Fu TS, Lin YC, Fan CM. Risk factors and quality of life for the occurrence of hip fracture in postmenopausal women. *Biomed J* 2018;41:202–8. doi:10.1016/j.bj.2018.04.001.
- [7] Raisz LG, Bilezikian JP, Martin TJ. Pathophysiology of Osteoporosis. *Princ Bone Biol Two-Volume Set* 2008;2:1635–47. doi:10.1016/B978-0-12-373884-4.00082-3.
- [8] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95. doi:10.1001/jama.285.6.785.
- [9] Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519–28. doi:10.1007/s001980170072.
- [10] Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ*

2006;333:1251–6. doi:10.1136/bmj.39050.597350.47.

- [11] Bolotin HH. Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry in vivo bone mineral densitometry may flaw osteopenic/osteoporotic interpretations and mislead assessment of antiresorptive therapy effectiveness. *Bone* 2001;28:548–55. doi:10.1016/S8756-3282(01)00423-9.
- [12] Morgan SL, Prater GL. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Bone* 2017;104:13–28. doi:10.1016/j.bone.2017.01.033.
- [13] Krueger D, Shives E, Siglinsky E, Libber J, Buehring B, Hansen KE, et al. DXA Errors Are Common and Reduced by Use of a Reporting Template. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2019;22:115–24. doi:10.1016/j.jocd.2018.07.014.
- [14] Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:529–41. doi:10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00015.
- [15] Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Martineau P, Bryanton M, McCloskey E V, et al. Fracture prediction from self-reported falls in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int* 2019;30:2195–203. doi:10.1007/s00198-019-05106-3.
- [16] Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet (London, England)* 2005;366:1885–93. doi:10.1016/S0140-6736(05)67604-0.
- [17] Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Heinonen A, Sievanen H, et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations?. *J Bone Miner Res* 2002;17:1363–7. doi:10.1359/jbmr.2002.17.8.1363.
- [18] Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res* 2003;18:1267–73. doi:10.1359/jbmr.2003.18.7.1267.

- [19] Mattisson L, Bojan A, Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: Data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:1–8. doi:10.1186/s12891-018-2276-3.
- [20] Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82. doi:10.1136/bmj.39049.706493.55.
- [21] Vottis CT, Mitsiokapa E, Igoumenou VG, Megaloikonomos PD, Galanopoulos IP, Georgoudis G, et al. Fall Risk Assessment Metrics for Elderly Patients With Hip Fractures. *Orthopedics* 2018;41:142–56. doi:10.3928/01477447-20180501-07.
- [22] Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: A meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:905–11. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50218.x.
- [23] Hill KD, Suttanon P, Lin SI, Tsang WWN, Ashari A, Hamid TAA, et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr* 2018;18:3. doi:10.1186/s12877-017-0683-1.
- [24] Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018. doi:10.1002/14651858.CD012221.pub2.
- [25] Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:1705–16. doi:10.1001/jama.2017.21962.
- [26] Harwood RH, Foss AJE, Osborn F, Gregson RM, Zaman A, Masud T. Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: a

- randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2005;89:53–9. doi:10.1136/bjo.2004.049478.
- [27] McKiernan FE. A simple gait-stabilizing device reduces outdoor falls and nonserious injurious falls in fall-prone older people during the winter. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:943–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53302.x.
- [28] To KG, Meuleners L, Bulsara M, Fraser ML, Duong D Van, Do D Van, et al. A longitudinal cohort study of the impact of first- and both-eye cataract surgery on falls and other injuries in Vietnam. *Clin Interv Aging* 2014;9:743–51. doi:10.2147/CIA.S61224.
- [29] Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 1999;353:93–7. doi:10.1016/S0140-6736(98)06119-4.
- [30] Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: A cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2002;136:733–41. doi:10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00008.
- [31] Davison J, Bond J, Dawson P, Steen IN, Kenny RA. Patients with recurrent falls attending Accident & Emergency benefit from multifactorial intervention- a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2005;34:162–8. doi:10.1093/ageing/afi053.
- [32] Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Vaananen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos Int* 2006;17:109–18. doi:10.1007/s00198-005-1924-2.
- [33] Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, Mclellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:678–84. doi:10.1136/jnnp.2006.099333.

- [34] Stenvall M, Olofsson B, Lundstrom M, Englund U, Borssen B, Svensson O, et al. A multidisciplinary, multifactorial intervention program reduces postoperative falls and injuries after femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2007;18:167–75. doi:10.1007/s00198-006-0226-7.
- [35] Jarvinen TLN, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008;336:124–6. doi:10.1136/bmj.39428.470752.AD.
- [36] Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract* 2017;23:841–56. doi:10.4158/EP161678.RA.
- [37] Balkhi B, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Osteoporosis drugs marketed in the United States: generic competition, pricing structure, and dispersion among payers. *Int J Technol Assess Health Care* 2016;32:385–92. doi:10.1017/S0266462316000623.
- [38] Popper KR. *The Logic of scientific discovery*. Routledge Classics, Taylor & Francis Group. New York, 2002. n.d.
- [39] Innmann MM, Streit MR, Kolb J, Heiland J, Parsch D, Aldinger PR, et al. Influence of surgical approach on component positioning in primary total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:1–7. doi:10.1186/s12891-015-0623-1.
- [40] Sheth D, Cafri G, Inacio MCS, Paxton EW, Namba RS. Anterior and Anterolateral Approaches for THA Are Associated With Lower Dislocation Risk Without Higher Revision Risk. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:3401–8. doi:10.1007/s11999-015-4230-0.
- [41] Yoo J, Ha YC, Choi H, Kim KH, Lee YK, Koo KH, et al. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for sarcopenia in elderly patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27:527–32. doi:10.6133/apjcn.082017.02.
- [42] Steihaug OM, Gjesdal CG, Bogen B, Kristoffersen MH, Lien G, Ranhoff AH. Sarcopenia in patients with hip fracture: A multicenter cross-sectional study.

PLoS One 2017;12:1–13. doi:10.1371/journal.pone.0184780.

- [43] Junta de Andalucía .Consejería de Salud. Proceso de soporte nutrición clínica y dietética. Sevilla. Sevilla 20. 2006.
- [44] Eloumou Bagnaka SAF, Luma Namme H, Noah Noah D, Nko’Ayissi GB, Essomba NE, Okon Anassis JB, et al. Valeur seuil de la circonférence brachiale comme alternative de l’indice de masse corporelle dans le dépistage de la dénutrition hospitalière au Cameroun. *Med Sante Trop* 2017;27:62–6. doi:10.1684/mst.2017.0650.
- [45] Jamir L, Kalaivani M, Nongkynrih B, Misra P, Gupta SK. Anthropometric characteristics and undernutrition among older persons in a rural area of Northern India. *Asia-Pacific J Public Heal* 2015;27:NP2246–58. doi:10.1177/1010539513490191.
- [46] Gallardo Wong I, Daza TA, Bernal Huerta K. Correlación de la composición corporal por plicometría y bioimpedancia en estudiantes de nutrición. *Rev Espec Médico-Quirúrgicas* 2012;17:15–9.
- [47] Sánchez JM , de la Cruz B AJ et al. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deport* 2012;5:53–6.
- [48] Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Values of the phase angle by bioelectrical impedance: nutritional status and prognostic value. *Nutr Hosp* 2013;28:286–95. doi:10.3305/nh.2013.28.2.6306.
- [49] Helminen H, Luukkaala T, Saarnio J, Nuotio MS. Predictive value of the mini-nutritional assessment short form (MNA-SF) and nutritional risk screening (NRS2002) in hip fracture. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:112–20. doi:10.1038/s41430-018-0267-y.
- [50] Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9. doi:10.3390/nu9080829.
- [51] Bohl DD, Shen MR, Hannon CP, Fillingham YA, Darrith B, Della Valle CJ. Serum

- Albumin Predicts Survival and Postoperative Course Following Surgery for Geriatric Hip Fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:2110–8. doi:10.2106/JBJS.16.01620.
- [52] Ryan S, Politzer C, Fletcher A, Bolognesi M, Seyler T. Preoperative Hypoalbuminemia Predicts Poor Short-term Outcomes for Hip Fracture Surgery. *Orthopedics* 2018;41:e789–96. doi:10.3928/01477447-20180912-03.
- [53] Kuszajewski ML, Clontz AS. Prealbumin is best for nutritional monitoring. *Nursing (Lond)* 2005;35:70–1. doi:10.1097/00152193-200505000-00056.
- [54] Dellière S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr* 2017;36:364–70. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.004.
- [55] Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia* 2017;60:1163–9. doi:10.1007/s00125-017-4269-4.
- [56] Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res* 2017;34:13–21. doi:10.1016/j.ghir.2017.04.003.
- [57] Yakar S, Isaksson O. Regulation of skeletal growth and mineral acquisition by the GH/IGF-1 axis: Lessons from mouse models. *Growth Horm IGF Res* 2016;28:26–42. doi:10.1016/j.ghir.2015.09.004.
- [58] Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119–23. doi:10.1016/S0140-6736(97)04430-9.
- [59] Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JHD, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005;30:237–46.
- [60] Amashukeli M, Giorgadze E, Tsagareli M, Nozadze N, Jeiranashvili N. The impact of thyroid diseases on bone metabolism and fracture risk. *Georgian Med News* 2010:34–9.
- [61] Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga M V, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review

- and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011–6. doi:10.1210/jc.2006-0036.
- [62] Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:280–93. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
- [63] Sávio E, Sarinho C, Maria V, Pessoa P. Glucocorticoid-induced bone disease: Mechanisms and importance in pediatric practice. *Rev Paul Pediatr* 2017;35:207–15. doi:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00007.
- [64] Frenkel B., White W., Tuckermann J. (2015) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Wang JC., Harris C. (eds) *Glucocorticoid Signaling. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 872. Springer, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4939-2895-8.
- [65] Jiang-Tao Lv, Zhang Y, Ying-Ying Tian, Shao-Qi Sun, Kang. Serum of 25-Hydroxyvitamin D and Intact Parathyroid Hormone Levels in Postmenopausal Women with Hip and Upper Limb Fractures. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1068–72. doi:10.1111/jgs.14082.
- [66] Olmos JM, Hernandez JL, Garcia-Velasco P, Martinez J, Llorca J, Gonzalez-Macias J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016;27:105–13. doi:10.1007/s00198-015-3219-6.
- [67] Gallagher JC. Vitamin D and falls - the dosage conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:680–4. doi:10.1038/nrendo.2016.123.
- [68] Zoch ML, Clemens TL, Ryan C. Riddle. New insights into the biology of the Osteocalcin. *Bone* 2016;82:42–9. doi:10.1016/j.bone.2015.05.046.New.
- [69] Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. *Endocr Pract* 2017;23:1270–4. doi:10.4158/EP171966.RA.
- [70] Tripathi T, Gupta P, Rai P, Sharma J, Gupta VK, Singh N. Osteocalcin and serum insulin-like growth factor-1 as biochemical skeletal maturity indicators. *Prog*

- Orthod 2017;18. doi:10.1186/s40510-017-0184-y.
- [71] Molina FC. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. Rev Metab Oseo y Miner 2003;1:91–8.
- [72] Bunyaratavej N, Buranasinsup S. Study of validity of pyridinoline and correlation of pyridinoline and beta crosslap in postmenopausal women. J Med Assoc Thail 2011;94:S76-8. PMID: 22338932
- [73] Costello MJ, Corless JM. The direct measurement of temperature changes within freeze-fracture specimens during rapid quenching in liquid coolants. J Microsc 1978;112:17–37. doi:10.1111/j.1365-2818.1978.tb01151.x.
- [74] Anniko M, Wroblewski R. Microprobe analysis of cryofixed, chemically untreated freeze-dried cochlear hair cells. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1989;51:290–4. doi:10.1159/000276075.
- [75] A. Hall T, Clarke Anderson H, Appleton TC. The use of thin specimens for X-ray microanalysis in biology. J Microsc 1973 vol. 99;2:177-182 2011. doi:10.1111/j.1365-2818.1973.tb04670.x.
- [76] Statham PJ, Pawley JB. New Method for Particle X-Ray Micro-Analysis Based on Peak To Background Measurements. Scanning Electron Microsc 1978;v:469–78.
- [77] Small JA, Heinrich KFJ, Newbury DE, Myklebust RL. Progress in the development of the peak-to-background method for the quantitative analysis of single particles with the electron probe. Scan Electron Microsc 1979;VOL. 2:807–16.
- [78] López-Escámez JA, Crespo PV, Cañizares FJ, Campos A. Standards for quantification of elements in the otolithic membrane by electron probe X-ray microanalysis: Calibration curves and electron beam sensitivity. J Microsc 1993;171:215–22. doi:10.1111/j.1365-2818.1993.tb03378.x.
- [79] Lopez-Escamez JA, Campos A. Standards for X-ray microanalysis of calcified structures. Scanning Microsc Suppl 1994;8:171–85.
- [80] Sanchez-Quevedo MC, Nieto-Albano OH, Garcia JM, Gomez de Ferraris ME,

- Campos A. Electron probe microanalysis of permanent human enamel and dentine. A methodological and quantitative study. *Histol Histopathol* 1998;13:109–13. doi:10.14670/HH-13.109.
- [81] Campos A, Rodriguez IA, Sanchez-Quevedo MC, Garcia JM, Nieto-Albano OH, Gomez de Ferraris ME. Mineralization of human premolar occlusal fissures. A quantitative histochemical microanalysis. *Histol Histopathol* 2000;15:499–502. doi:10.14670/HH-15.499.
- [82] Guerado E, Sandalio RM, Caracuel Z, Caso E. Understanding the pathogenesis of hip fracture in the elderly, osteoporotic theory is not reflected in the outcome of prevention programmes. *World J Orthop* 2016;7:218. doi:10.5312/wjo.v7.i4.218.
- [83] Sach TH, Foss AJE, Gregson RM, Zaman A, Osborn F, Masud T, et al. Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: an economic evaluation conducted alongside a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1675–9. doi:10.1136/bjo.2007.118687.
- [84] Pasquetti P, Apicella L, Mangone G. Pathogenesis and treatment of falls in elderly. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11:222–5. doi:10.11138/ccmbm/2014.11.3.222.
- [85] Cuevas-Trisan R. Balance Problems and Fall Risks in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2019;35:173–83. doi:10.1016/j.cger.2019.01.008.
- [86] Zhang XY, Shuai J, Li LP. Vision and relevant risk factor interventions for preventing falls among older people: A network meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:1–8. doi:10.1038/srep10559.
- [87] Grue E, Kirkevold M, Ranhoff AH, Mowinckel P. Sensory impairment in hip-fracture patients 65 years or older and effects of hearing/vision interventions on fall frequency. *J Multidiscip Healthc* 2012;1. doi:10.2147/jmdh.s4126.
- [88] Campos J, Ramkhalawansingh R, Pichora-Fuller MK. Hearing, self-motion perception, mobility, and aging. *Hear Res* 2018;369:42–55. doi:10.1016/j.heares.2018.03.025.

- [89] Shaw F, Bond J, Richardson D, Dawson P, Steen IN, Mckeith IG. Multifactorial intervention after a fall in older people. *Br Med J* 2003;326:1–6. doi:10.1136/bmj.326.7380.73.
- [90] Shen GS, Li Y, Zhao GY, Zhou H Bin, Xie ZG, Xu W, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury* 2015;46:1333–40. doi:10.1016/j.injury.2015.04.008.
- [91] Wu ZJ, Zhao P, Liu B, Yuan ZC. Effect of cigarette smoking on risk of hip fracture in men: A meta-analysis of 14 prospective cohort studies. *PLoS One* 2016;11:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0168990.
- [92] Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int* 2014;26:531–42. doi:10.1007/s00198-014-2879-y.
- [93] Sheng J, Qu X, Zhang X, Zhai Z, Li H, Liu X, et al. Coffee, tea, and the risk of hip fracture: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014;25:141–50. doi:10.1007/s00198-013-2563-7.
- [94] Zhaoli Dai, Aizhen Jin, Avril Zixin Soh, Li-Wei Ang, Jian-Min Yuan and W-PK. Coffee and tea drinking in relation to risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Bone* 2018;112:51–7. doi:doi:10.1016/j.bone.2018.04.010.
- [95] Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:5–20. doi:10.1111/ggi.12508.
- [96] Gopinath B, Ki A, Liew G, Mitchell P. Handgrip strength and its association with functional independence, depressive symptoms and quality of life in older adults. *Maturitas* 2017;106:92–4. doi:10.1016/j.maturitas.2017.09.009.
- [97] Jeejeebhoy KN, Keller H, Gramlich L, Allard JP, Laporte M, Duerksen DR, et al. Nutritional assessment: comparison of clinical assessment and objective variables for the prediction of length of hospital stay and readmission. *Am J Clin Nutr* 2015;101:956–65. doi:10.3945/ajcn.114.098665.
- [98] De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass

index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8. doi:10.1007/s00198-005-1863-y.

- [99] Papadimitriou N, Tsilidis KK, Orfanos P, Benetou V, Ntzani EE, Soerjomataram I, et al. Burden of hip fracture using disability-adjusted life-years: a pooled analysis of prospective cohorts in the CHANCES consortium. *Lancet Public Heal* 2017;2:e239–46. doi:10.1016/S2468-2667(17)30046-4.
- [100] Xiang B, Huang W, Zhou G, Hu N, Chen H, Chen C. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5290. doi:10.1097/MD.0000000000005290.
- [101] Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16:455–66. doi:10.1016/j.jocd.2013.08.004.
- [102] Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. vol. 18. Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/s10195-017-0474-7.
- [103] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:1683–704. doi:10.1007/s00198-008-0660-9.
- [104] Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaluee M, Saghafi M, Mokhtari-Amirmajdi E, Zamani A, et al. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 2009;12:331–4. doi:10.1016/j.bone.2008.10.001.
- [105] Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaluee M, Saghafi M, Mokhtari-Amirmajdi E. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. *Int J Rheum Dis* 2009;12:130–5. doi:10.1111/j.1756-185X.2009.01395.x.
- [106] Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to

- osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4431–7. doi:10.1210/jc.2002-020275.
- [107] Kim B-G, Lee Y-K, Park H-P, Sohn H-M, Oh A-Y, Jeon Y-T, et al. C-reactive protein is an independent predictor for 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5152. doi:10.1097/MD.00000000000005152.
- [108] Hu Q, Wang G, Ren J, Ren H, Li G, Wu X, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts postoperative surgical site infections in gastrointestinal fistula patients undergoing bowel resections. *Med (United States)* 2016;95:4–9. doi:10.1097/MD.00000000000004084.
- [109] Ren H, Wu L, Hu W, Ye X, Yu B. Prognostic value of the c-reactive protein/prognostic nutritional index ratio after hip fracture surgery in the elderly population. *Oncotarget* 2017;8:61365–72. doi:10.18632/oncotarget.18135.
- [110] Cabezas Agrícola JM. Hipocalcemia. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* 2004;9:1045–54. doi:10.1016/S0211-3449(04)70157-5.
- [111] De La M, Domínguez López O, Almazán EM, Muñoz C, Araceli R, Martín Á, et al. Interpretación de las pruebas del metabolismo calcio-fósforo y magnesio. *Tratado Geriatr Para Resid* 2014:615–26.
- [112] Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27:367–76. doi:10.1007/s00198-015-3386-5.
- [113] Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720–55. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011.Vitamin.
- [114] Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep* 2014;3:1–5. doi:10.1038/bonekey.2013.231.
- [115] Buring JE, Hennekens CH. Prevention of cardiovascular disease. *J Gen Intern Med* 2007;5:S54–7. doi:10.1007/bf02600843.

- [116] Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014;371:601–11. doi:10.1056/NEJMoa1311989.
- [117] O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:612–23. doi:10.1056/NEJMoa1311889.
- [118] Carbone L, Johnson KC, Huang Y, Pettinger M, Thomas F, Cauley J, et al. Sodium intake and osteoporosis. Findings from the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1414–21. doi:10.1210/jc.2015-4017.
- [119] Jones G, Beard T, Parameswaran V, Greenaway T, Von Witt R. A population-based study of the relationship between salt intake, bone resorption and bone mass. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:561–5. doi:10.1038/sj.ejcn.1600452.
- [120] Heaney RP. Role of Dietary Sodium in Osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:271S-276S. doi:10.1080/07315724.2006.10719577.
- [121] Kaneko K, Ito M, Fumoto T, Fukuhara R, Ishida J, Fukamizu A, et al. Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2011;26:2959–66. doi:10.1002/jbmr.501.
- [122] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, Watanabe K, Fukuhara R, Takeshita S, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res* 2009;24:241–50. doi:10.1359/jbmr.081006.
- [123] Kim Y, Kim H-Y, Kim JH. Associations Between Reported Dietary Sodium Intake and Osteoporosis in Korean Postmenopausal Women: The 2008-2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Asia-Pacific J Public Heal* 2017;29:430–9. doi:10.1177/1010539517712759.
- [124] Swart KMA, Van Schoor NM, Lips P. Vitamin B12, folic acid, and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:213–8. doi:10.1007/s11914-013-0155-2.
- [125] Mizrahi EH, Lubart E, Leibovitz A. Low borderline levels of serum vitamin B12 may predict cognitive decline in elderly hip fracture patients. *Isr Med Assoc J* 2017;19:305–8.

- [126] Kakehasi AM, Carvalho AV, Maksud FAN, Barbosa AJA. Serum levels of vitamin B12 are not related to low bone mineral density in postmenopausal Brazilian women. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:863–9. doi:10.1590/S0482-50042012000600005.
- [127] Torbergsen AC, Watne LO, Wyller TB, Frihagen F, Stromsoe K, Bohmer T, et al. Micronutrients and the risk of hip fracture: Case–control study. *Clin Nutr* 2017;36:438–43. doi:10.1016/j.clnu.2015.12.014.
- [128] Garcia Lopez M, Bonna KH, Ebbing M, Eriksen EF, Gjesdal CG, Nygard O, et al. B Vitamins and Hip Fracture: Secondary Analyses and Extended Follow-Up of Two Large Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res* 2017;32:1981–9. doi:10.1002/jbmr.3189.
- [129] Van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:46–51. doi:10.1016/j.mce.2017.06.008.
- [130] López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2016;8:55–60. doi:10.4321/s1889-836x2016000200002.
- [131] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-Analysis. *Lancet* 2014;383:146–55. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
- [132] Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis? *Climacteric* 2015;18:22-31 doi:10.3109/13697137.2015.1098266.
- [133] Fisher A, Srikusalanukul W, Fisher L, Smith P. The neutrophil to lymphocyte ratio on admission and short-term outcomes in orthogeriatric patients. *Int J Med Sci* 2016;13:588–602. doi:10.7150/ijms.15445.
- [134] Temiz A, Ersozlu S. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative mortality in elderly patients with hip fracture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019;25:71–4. doi:10.5505/tjtes.2018.94572.

- [135] Forget P, Moreau N, Engel H, Cornu O, Boland B, De Kock M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) after surgery for hip fracture (HF). *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60:366–71. doi:10.1016/j.archger.2014.11.008.
- [136] Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* 2018;41:99–109. doi:10.1007/s40618-017-0753-4.
- [137] Zhou S, Glowacki J. Dehydroepiandrosterone and Bone. *Vitam Horm* 2018;108:251–71. doi:10.1016/bs.vh.2018.01.005.
- [138] Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs* 2014;74:1195–207. doi:10.1007/s40265-014-0259-8.
- [139] Kim H-J, Koo HS, Kim Y-S, Kim MJ, Kim K-M, Joo N-S, et al. The association of testosterone, sex hormone-binding globulin, and insulin-like growth factor-1 with bone parameters in Korean men aged 50 years or older. *J Bone Miner Metab* 2017;35:659–65. doi:10.1007/s00774-016-0803-6.
- [140] Martinez Diaz-Guerra G, Hawkins F, Rapado A, Ruiz Diaz MA, Diaz-Curiel M. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy elderly men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight. *Osteoporos Int* 2001;12:178–84. doi:10.1007/s001980170127.
- [141] Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531–8. doi:10.1002/jbmr.5650111021.
- [142] Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;12:157–70. doi:10.1007/BF03256280.
- [143] Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1250–8. doi:10.1359/JBMR.040512.

- [144] Mohamed Y, Haifa H, Datel O, Fadoua HN, Smeh BH, Mahboubia J, et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk . *Tunis Med* 2014;92:304–10.
- [145] Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:337–49. doi:10.1002/jbmr.5650110307.
- [146] Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem* 2017;82:1–46. doi:10.1016/bs.acc.2017.06.005.
- [147] Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014;51:189–202. doi:10.1177/0004563213515190.
- [148] Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD, et al. Effect of Monitoring Bone Turnover Markers on Persistence with Risedronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296–304. doi:10.1210/jc.2006-1526.
- [149] Fogelman I, Van Der Wall H, Gnanasegaran G. Radionuclide and hybrid bone imaging. *Radionucl Hybrid Bone Imaging* 2012:1–1046. ISBN978364202400-9 (e-book) doi:10.1007/978-3-642-02400-9.
- [150] Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: Benefits and risks. *J Intern Med* 2015;278:354–68. doi:10.1111/joim.12394.
- [151] Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7254. doi:10.1136/bmj.c7254.
- [152] Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580. doi:10.1136/bmj.h4580.
- [153] Milovanovic P, Rakocevic Z, Djonic D, Zivkovic V, Hahn M, Nikolic S, et al. Nano-structural, compositional and micro-architectural signs of cortical bone fragility at the superolateral femoral neck in elderly hip fracture patients vs.

- healthy aged controls. *Exp Gerontol* 2014;55:19–28. doi:10.1016/j.exger.2014.03.001.
- [154] Carpentier VT, Wong J, Yeap Y, Gan C, Sutton-Smith P, Badiei A, et al. Increased proportion of hypermineralized osteocyte lacunae in osteoporotic and osteoarthritic human trabecular bone: implications for bone remodeling. *Bone* 2012;50:688–94. doi:10.1016/j.bone.2011.11.021.
- [155] Zoehrer R, Perilli E, Kuliwaba JS, Shapter JG, Fazzalari NL, Voelcker NH. Human bone material characterization: integrated imaging surface investigation of male fragility fractures. *Osteoporos Int* 2012;23:1297–309. doi:10.1007/s00198-011-1688-9.
- [156] Caeiro JR, González P, Guede D. Biomecánica y hueso (y II): ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2013;5:99–108. doi:10.4321/s1889-836x2013000200007.
- [157] Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 2000;15:32–40. doi:10.1359/jbmr.2000.15.1.32.
- [158] Aldebeyan S, Nooh A, Aoude A, Weber MH, Harvey EJ. Hypoalbuminaemia-a marker of malnutrition and predictor of postoperative complications and mortality after hip fractures. *Injury* 2017;48:436–40. doi:10.1016/j.injury.2016.12.016.
- [159] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002.

Publicaciones y Ponencias relacionadas con la Tesis Doctoral

10. Publicaciones y Ponencias relacionadas con la Tesis Doctoral.

10.1. Publicaciones.

1. Cano JR, Crespo PV, Cruz E, Rivas-Ruiz F, Sánchez-Quevedo MC, Guerado E, Campos A. Is the bone tissue of the femoral neck demineralised in patients with hip fracture? *Injury* 2020 Apr;51 Suppl 1:S4-S11. doi:10.1016/j.injury.2020.02.013. Epub 2020 Feb 15 . PMID: 32143855.
2. Guerado E, Cruz E, Cano JR, Crespo PV, Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Campos A. Bone mineral density aspects in the femoral neck of hip fracture patients. *Injury*. 2016 Jan; 47 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30005-5. PMID: 26768284.

10.2. Ponencias.

1. "Etiopatogenia de las fracturas de cadera". 20 Congreso de la Sociedad Española de Cirugía de Cadera. Sitges Junio 2018.
2. "Estudios sobre el metabolismo óseo y la mineralización ósea en fracturas de cadera". Mesa: Líneas de investigación. 55 Congreso Sociedad Española de Traumatología y Ortopedia. Valladolid 2018.
3. "Composición del hueso en pacientes fracturados de la extremidad proximal del fémur ¿es útil la administración de Vitamina D y Calcio?". Mesa Redonda Oficial de la European Society of Tissue Regeneration in Orthopaedics and

Traumatology, ESTROT. 56 Congreso Sociedad Española de Traumatología y Ortopedia. Zaragoza 2019.

4. "Nuevos conceptos en investigación traslacional en la etiopatogenia de las fracturas de cadera". XL Congreso Internacional de Ortopedia y Traumatología de la Sociedad Dominicana de Ortopedia y Traumatología. Punta Cana Diciembre 2019.
5. "Differences in bone mineral composition among patients with hip fracture and patients without hip fracture". 5th ESTROT Congress. European Society of Tissue Regeneration in Orthopaedics and Traumatology. Málaga 2019.

Otras publicaciones 2015-2020.

11. Otras publicaciones 2015-2020.

1. Muñoz Vives JM, Jornet-Gibert M, Cámara-Cabrera J, Esteban PL, Brunet L, Delgado-Flores L, Camacho-Carrasco P, Torner P, Marcano-Fernández F; Spanish HIP-COVID Investigation Group. Mortality Rates of Patients With Proximal Femoral Fracture in a Worldwide Pandemic: Preliminary Results of the Spanish HIP-COVID Observational Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 May 6. doi: 10.2106/JBJS.20.00686. Online ahead of print.
2. HIP ATTACK Investigators. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2020 Feb 29; 395(10225):698-708. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32050090.
3. Guerado E, Cano JR, Fernandez-Sanchez F. Pin tract infection prophylaxis and treatment. *Injury.* 2019 Jun;50 Suppl 1:S45-S49. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.044. Epub 2019 Apr 1. PMID: 31003703.
4. Guerado E, Bertrand ML, Cano JR, Cerván AM, Galán A. Damage control orthopaedics: State of the art. *World J Orthop.* 2019 Jan 18; 10(1):1-13. doi:10.5312/wjo.v10.i1.1. PMID: 30705836; PMCID: PMC6354106.
5. Guerado E, Cervan AM, Cano JR, Giannoudis PV. Spinopelvic injuries. Facts and controversies. *Injury.* 2018 Mar; 49(3):449-456. doi:10.1016/j.injury.2018.03.001. PMID: 29625689.
6. Zamora-Navas P, Estades-Rubio FJ, Cano JR, Guerado E. Floating hip and associated injuries. *Injury.* 2017 Nov; 48 Suppl 6:S75-S80. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30798-2. PMID: 29162246.

7. Burgers PT, Hoogendoorn M, Van Woensel EA, Poolman RW, Bhandari M, Patka P, Van Lieshout EM; HEALTH Trial Investigators. Total medical costs of treating femoral neck fracture patients with hemi- or total hip arthroplasty: a cost analysis of a multicenter prospective study. *Osteoporos Int.* 2016 Jun; 27(6):1999-2008. doi: 10.1007/s00198-016-3484-z. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26821137; PMCID: PMC4869739.
8. Guerado E, Bertrand ML, Valdes L, Cruz E, Cano JR. Resuscitation of Polytrauma Patients: The Management of Massive Skeletal Bleeding. *Open Orthop J.* 2015 Jul 31; 9:283-95. doi: 10.2174/1874325001509010283. PMID: 26312112; PMCID: PMC4541450.
9. Burgers PT, Poolman RW, Van Bakel TM, Tuinebreijer WE, Zielinski SM, Bhandari M, Patka P, Van Lieshout EM; HEALTH and FAITH Trial Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index for elderly patients with a femoral neck fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 May 6; 97(9):751-7. doi:10.2106/JBJS.N.00542. PMID: 25948522.
10. Bhandari M, Devereaux PJ, Einhorn TA, Thabane L, Schemitsch EH, Koval KJ, Frihagen F, Poolman RW, Tetsworth K, Guerra-Farfán E, Madden K, Sprague S, Guyatt G; HEALTH Investigators. Hip fracture evaluation with alternatives of total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty (HEALTH): protocol for a multicentre randomised trial. *BMJ Open.* 2015 Feb 13; 5(2):e006263. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006263. PMID: 25681312; PMCID: PMC4330331.
11. Guerado E, Cano JR, Cruz E, Bertrand ML, Hirschfeld M, Benitez-Parejo N. Should hip fractures be operated upon only by specialist hip unit surgeons in order to lower rates of surgical site infection? *Int Orthop.* 2015 Jan;

39(1):105-10. doi: 10.1007/s00264-014-2543-3. Epub 2014 Oct 4. PMID:
25280863.

Proyectos de investigación.

12. Proyectos de investigación.

1. Ensayo Clínico "Efecto de Teriparatida comparado con Risedronato en la densidad mineral ósea lumbar en hombres y mujeres postmenopausicas con baja masa mineral ósea y reciente fractura pertrocanterea de cadera". MOVE. LILLY S.A., representada por ICON Clinical Research Ltd. Código de protocolo del promotor: B3D-EW-GHDK. Número EUDRACT CT: 2008-002693-35. 2012-2015
2. Ensayo Clínico HEALTH. "Hip Fracture Evaluation with Alternatives of Total Hip Arthroplasty versus Hemi Arthroplasty (HEALTH): A Multi-Centre Randomized Trial Comparing Total Hips Arthroplasty and Hemi-Arthroplasty on Revision Surgery and Quality of Life in Patients with Displaced Femoral Neck Fractures". McMaster University. C/O: Kim Madden. Centre for Evidence-Based Orthopaedics. 293 Wellington St. N., Suite 110. Hamilton ON, L8L 8E7, Canada. 2012-2016.
3. Ensayo Clínico. "HIP fracture Accelerated surgical TreatTment And Care track (HIP ATTACK) Trial (HIP-ATTACK)". McMaster University. C/O: Kim Madden. Centre for Evidence-Based Orthopaedics. 293 Wellington St. N., Suite 110. Hamilton ON, L8L 8E7, Canada. 2012-
4. Ensayo Clínico AO. "A prospective multicenter cohort study to evaluate the benefit of the geriatric fracture center (GFC) concept". AO Documentation and Publishing Foundation (AOCID). 2015-
5. Estudio Fracturas Fémur-Covid. "Estudio exploratorio de las fracturas de fémur proximal durante la pandemia de la Covid-19". IP: Muñoz Vives JM. Fundación Althania. 2020-

Anexos.

13. Anexos.

13.1 Consentimiento informado del proyecto de investigación.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera”

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

ESTUDIO: Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera.

Naturaleza:

Las fracturas de cadera constituyen un importante problema de salud pública, por su altísima prevalencia y morbi-mortalidad, además de sus costes directos e indirectos. Durante los últimos años han aparecido diversos fármacos con el objetivo de combatir la osteoporosis bajo el argumento de que siendo ésta la causa de las fracturas de cadera, el tratamiento de la misma disminuiría su prevalencia. Sin embargo esta estrategia solo ha supuesto un coste añadido con un efecto terapéutico que comienza a ser discutido. Debido a que parece claro que las fracturas de cadera van precedidas de un traumatismo y por ello es importante la prevención del mismo, la naturaleza del hueso no aparece como causa necesaria sino simplemente concurrente al grupo de edad en el que la prevalencia de fracturas de cadera es mayor, con independencia de que la hayan sufrido o no.

Este proyecto estudia la densidad y composición mineral, orgánica y celular del tejido óseo en dos grupos de pacientes ingresados para tratamiento quirúrgico en la cadera y en el intervalo de edad donde la prevalencia de fracturas de cadera es mayor: uno constituido por individuos ingresados con el diagnóstico de fractura de cadera y otro en individuos ingresados con otro diagnóstico distinto a fractura de cadera o fragilidad ósea.

Le proponemos participar en este estudio, que se va a desarrollar en nuestro hospital, dirigido a pacientes que ingresan con diagnóstico de fractura de cadera y a aquellos que van a ser sometidos a cirugía de sustitución de cadera (artropalastia).

Por ello le pedimos nos autorice a la toma de muestra de tejido óseo de su cadera, durante la realización de su intervención quirúrgica.

Este estudio ha sido aprobado y avalado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Costa del Sol.

Importancia:

Los resultados de este estudio permiten incidir en la reasignación de recursos. El gasto farmacéutico en tratamiento inefectivo sobre la osteoporosis en cuanto a prevención de fracturas de cadera. Los pacientes en edad de fractura de cadera se convierten en población de políticas de salud para prevención de fracturas de cadera redirigiendo los recursos del tratamiento de la osteoporosis hacia la prevención de

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera”

caídas, como tratar las alteraciones sensoriales. Las conclusiones permitirán afirmar si la osteoporosis es causa concurrente o necesaria para las fracturas de cadera.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

No supone riesgo alguno para su salud

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Traumatología en el teléfono: 951976224

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

TÍTULO Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera.

Yo (Nombre y Apellidos):

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera.
- He recibido suficiente información sobre el estudio: Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera.
- He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

Página 2 de 3

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera”

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* :

Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

13.2. Formularios para historia clínica anamnesis y exploración física.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“Análisis estructural y funcional del hueso en individuos con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin diagnóstico de fractura de cadera”.

HISTORIA CLÍNICA: ANAMNESIS

- NOMBRE Y APELLIDOS:
- NHC:
- SEXO:
- FECHA NACIMIENTO:
- EDAD : AÑOS
- MECANISMO DE PRODUCCIÓN:
 - CAIDA DOMICILIO
 - CAIDA RESIDENCIA
 - CAIDA EN LA CALLE
 - OTROS
- FUNCIÓN:
 - DEAMBULA SÓLO
 - 2 MULETAS
 - ANDADOR
 - 1 MULETA
 - CAMA-SILLÓN
- DÉFICIT VISUAL :
- DÉFICIT AUDITIVO:
- ENFERMEDAD MENTAL:
- VIVE SÓLO/FAMILIARES/CUIDADOR/RESIDENCIA:
- TRATAMIENTO DOMICILIARIO:

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
***“Análisis estructural y funcional del hueso en individuos
con diagnóstico de fractura de cadera e individuos sin
diagnóstico de fractura de cadera”.***

- CONSUMO DE :
 - TABACO: PAQ/ DIA
 - ALCOHOL: CANTIDAD :
 - CAFÉ:
- FECHA DE MENOPAUSIA (EN MUJERES): AÑOS
- ENFERMEDADES CONCOMITANTES:



Is the bone tissue of the femoral neck demineralised in patients with hip fracture?☆

J.R. Cano^{a,*}, P.V. Crespo^b, E. Cruz^a, F. Rivas-Ruiz^c, M.C. Sánchez-Quevedo^b, E. Guerado^a, A. Campos^b

^a Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Hospital Universitario Costa del Sol, University of Málaga, Marbella, Málaga, Spain

^b Tissue Engineering Group, Department of Histology, University of Granada, Granada, Spain

^c Research Support Unit, Hospital Universitario Costa del Sol, REDIDDEC, Marbella, (Spain)

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 8 February 2020

Keywords:

Mineralisation
Osteoporosis
Bone metabolism
Hip fracture
Surgical treatment
Hip osteoarthritis
Microstructural trabecular bone

ABSTRACT

The aim of this study is to establish the falsifiability of the "osteoporotic hypothesis" for hip fracture, according to which the bone density and mineral composition of bone tissue in patients with hip fracture is poorer than when no such fracture is present, and that this circumstance is relevant to the occurrence of a fracture. The study population consisted of forty patients treated with arthroplasty. Twenty patients with femoral neck fracture and another twenty with hip osteoarthritis received the same diagnostic protocol and the same antibiotic, anaesthetic, surgical and antithrombotic prophylaxis. Levels of calcium (Ca), phosphorus (P) and vitamin D in blood, amongst other values, were determined, and five samples of bone tissue from the proximal femoral metaphysis were obtained and characterised by optical microscopy and microanalytical analysis. No statistically significant differences were observed between the two groups with respect to the trabecular number, area or thickness, or inter-trabecular distance. However, there were differences in the length of the trabeculae, which was greater in the patients with hip osteoarthritis ($p = 0.002$), but not when the groups were compared by gender. When compared by age, a greater inter-trabecular distance was observed in the patients aged over 75 years ($p = 0.036$) but there were no differences in the remaining parameters. Serum levels of Ca ($p = 0.03$), P ($p < 0.01$) and vitamin D ($p < 0.01$) were lower in the fracture group. In the quantitative microanalytical analysis, no significant differences were observed in bone levels of Ca or P or in the Ca/P index, nor was there any correlation between serum and levels of bone Ca or P (Ca-0.197; $p = 0.314$; P-0.274; $p = 0.158$). Multiple linear regression revealed no correlation between the diagnoses, vitamin D and bone levels of Ca or P. Despite the reduced serum levels of Ca and P in the patients with hip fracture, no correlation was observed with bone levels of Ca and P, which were similar in both groups. There were differences in the organic bone structure, in terms of length and inter-trabecular distance. For patients with osteoporosis, treatment should be aimed at increasing the synthesis of bone trabeculae to reinforce their structure. Nevertheless, no such treatment can prevent falls, and therefore no reduction in hip fractures amongst this population can be assured.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Hip fracture in old age is an important public health problem, not only because of the high prevalence and morbidity-mortality it provokes, but also because of the direct costs of health services

required and other indirect costs generated. In Spain, the incidence of hip fracture increases exponentially from 107 cases per year per 100,000 persons aged 65–69 years to 3992 cases per year per 100,000 persons aged over 94 years [1].

Osteoporosis is often claimed to be a necessary cause of such fractures. This condition is defined as a bone mineral density (BMD) with a T-score of less than -2.5 , measured by the absorption of dual emission X-rays. About 30% of women and 12% of men present osteoporosis at some time in their lives [2]. Other variables have also been recognised [3,4], but current strategies for fracture prevention are based on screening for osteoporosis by bone densitometry, followed by appropriate treatment [5–10]. However, the

* This paper is part of a Supplement supported by The Orthopaedic Surgery and Traumatology Spanish Society (SECOT)

* Corresponding author at: Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Costa del Sol, Autovía A-7. Km. 187, 29603 Marbella, Málaga Spain.

E-mail address: jrcanop@hcs.es (J.R. Cano).

validity of bone densitometry as a means of defining osteoporosis as a disease has been seriously questioned [11,12], with critics arguing that BMD provides little information on fracture risk, and that the Black scale (or Fracture Index) is more predictive [9].

In fact, numerous studies have concluded that the main risk factor for hip fracture in the elderly is the accidental fall, not osteoporosis [13–15]. Hence, providing treatment for osteoporosis not only does not decrease the annual incidence of hip fracture but it creates an additional cost, whilst achieving debatable therapeutic effects [16]. Hip fracture is undoubtedly preceded by trauma, and there would be no hip fracture without trauma (except in the infrequent case of a lytic lesion). Systematic reviews and meta-analyses of randomised trials show that at least 15% of falls by elderly patients can be avoided, and some studies place this figure at 50% [14,17]. Therefore, preventing falls decreases the risk of fractures [18].

The aim of this study is to establish the falsifiability [19] of the "osteoporotic hypothesis" according to which the bone density and mineral composition of the bone tissue in persons with hip fracture is lower than in those with no fracture, which facilitates the appearance of the condition.

Patients and methods

The study population consisted of forty consecutive patients admitted to hospital for total hip arthroplasty. Twenty of these patients were diagnosed with fracture of the femoral neck and the other twenty, with hip osteoarthritis. All patients received, sequentially, the same diagnostic protocol and antibiotic, anaesthetic, surgical and antithrombotic prophylaxis.

The selection criteria applied ensured that both groups presented comparable age, gender and anaesthetic risk, with no significant differences (Table 1). Patients with a disease or receiving treatment that directly interfered with bone metabolism, or who presented a pathological fracture or hip osteoarthritis secondary to non-mechanical disease, or who had a history of ipsilateral hip fracture or severe psychiatric disorder, or who were concurrently admitted to hospital or whose life expectancy was less than six months were excluded from the study.

All the patients included in the study gave oral and written informed consent for the diagnostic and therapeutic procedures performed, and agreed to take part in this research project, which was authorised by the hospital's ethics committee and research commission (Act number 43, 09 July 2010).

On admission, a blood sample was taken from each patient (two tubes for blood count, two for biochemical analysis and one for coagulation), to study calcium (Ca), phosphorus (P) and vitamin D in serum, amongst other parameters. In addition, during the surgical procedure five samples of bone tissue were taken from the proximal femoral metaphyseal area for subsequent optical and electron

microscopy study and for qualitative and quantitative microanalytical analysis.

Histological study

The samples were fixed in 4% buffered formaldehyde for 24 h at room temperature and then demineralised by immersion with continuous gentle agitation in EDTA, for seven days, until the total disappearance of the hydroxyapatite. After washing, the samples were inserted in paraffin before dehydration in a decreasing solution of ethanol and xylol, with cuts at 5 μ thickness and conventional staining with haematoxylin and aqueous eosin. Three different images of each sample were taken at 4x magnification, and processed using Image J 1.51 w software (Wayne Rasband. National Institutes of Health, USA <http://imagej.nih.gov/ij> Java 1.8.0_181; 32bit) connected to a Nikon Eclipse i90 optical microscope.

Electron microscopy study

The samples were cryofixed with liquid nitrogen [20,21] and vacuum freeze-dried (Freeze-drier Polaron E 5300), by sublimation from the solid phase, starting at –100 °C and increasing progressively, over 24 h, to 25 °C, at which point they were mounted in a graphite sample holder. The samples were then carbon coated for 30 s (Sputtering Polaron E-5000), using argon (P = 0.1 Torr). Finally, they were observed by high-vacuum scanning electron microscopy (Philips XL-30).

Qualitative microanalytical study

This analysis was carried out using a scanning electron microscope (Philips XL-30) equipped with an energy-dispersive X-ray detector. The microscope and detector parameters were maintained at constant values of 15 Kv, 40000x magnification, 35° surface angle, 52° perception angle, 1200 counts per second and an accumulated count time of 100 s. With these parameters, a series of qualitative spectra were obtained for each sample. In these spectra, the Ca and P levels were selected in their K-alpha orbitals, and the counts per second (CPS), the background or non-characteristic radiation and the peak/background index (P/B) were determined.

Quantitative microanalytical study

The concentrations of Ca and P in the weight fraction were quantified by a modification of Hall's method [22], namely the P/B method proposed by Staham and Pawley [23] and by Small et al. [24], which takes into account the background or non-characteristic radiation in the same energy range as the characteristic peak and continues within the irradiated volume. Amongst the advantages of this method are its independence of variations in the intensity of the beam current and of the effects on the surface of the specimen, and its applicability to the quantitative analysis of rough surfaces in scanning electron microscopy. To do this, the following standard Ca and P salts were used: Ca₂P₂O₇, C₆H₁₁O₇.1/2Ca, CaHPO₄, Ca (H₂PO₄)₂, PO₄HCa.2H₂O, C₁₂H₂₁O₁₂.1/2Ca, CaSO₄.2H₂O, CaH₄O₈P₂.H₂O, Ca₃O₈P₂, P₃O₉Na₃, PO₄HK₂, processed under identical methodological guidelines to those used for the specimens [25–28]. Ten quantitative determinations were taken for each of the samples, with 200 quantitative microanalysis determinations per group. For each sample, the median value of the ten determinations was obtained. The median value for the whole study group was also determined.

Statistical analysis

The data obtained were entered into an Excel spreadsheet (Microsoft, Redmond, USA) and IBM SPSS V15 statistical software was

Table 1
Independent variables. Statistical significance was assumed at p < 0.05.

	Hip Osteoarthritis		Fracture		p
	N (20)	%	N (20)	%	
Gender					
Male	6	30	4	20	0.715
Female	14	70	16	80	
ASA					
1- 2	14	70	8	40	0.112
3 - 4	6	30	12	60	
Age					
Median (IQR)	74	8.5	76	11.25	0.383
BMI					
Median (IQR)	29.4	4.9	26.2	5.8	0.047

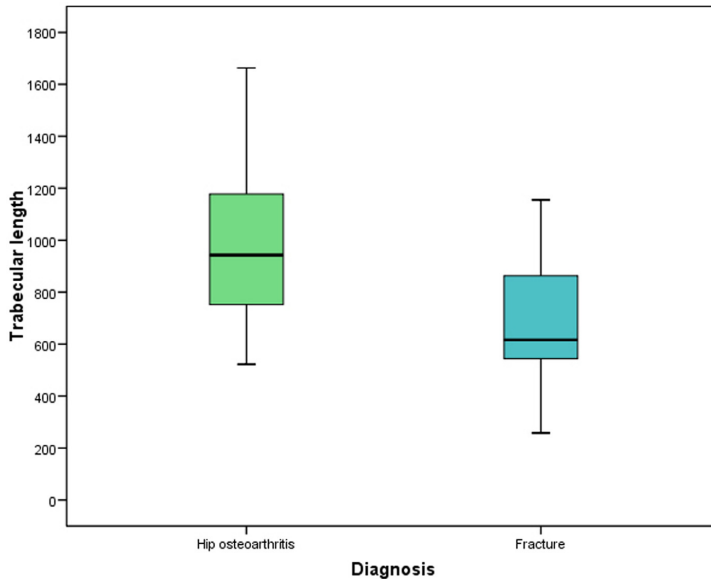


Fig. 1. Trabecular length (μm) by diagnostic group, assessed by optical microscopy at 4x, is greater in patients with hip osteoarthritis than in those with hip fracture.

then used to perform the descriptive analysis, with position measurements (median and interquartile range) for the quantitative variables and frequency distributions for the qualitative ones. For the qualitative variables, the differences between diagnoses were evaluated by the chi-square test (or by Fisher's test when fewer than five frequencies were expected). The Mann-Whitney U test was used for the quantitative variables. A multiple linear regression model was constructed to evaluate the influence of the diagnosis and of vitamin D with respect to average Ca and P levels in bone, and correlations between the variables were evaluated by Spearman's Rho test. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

Results

Independent variables

Both groups presented comparable age, gender and anaesthetic risk, with no significant differences. There are significant differences in BMI, $p = 0.047$ (Table 1).

Optical microscopy study

No statistically significant differences were observed between the two diagnostic groups in terms of trabecular number, area or thickness, or intertrabecular distance. On the other hand, differences were found in the average length of the trabeculae, which was greater in the group of patients with hip osteoarthritis (Figs. 1–3), although not when the groups were compared by gender. In the comparison by age, a greater intertrabecular distance was observed in patients aged over 75 years (median age) (Figs. 4–5). No other differences were observed for this age group, (Table 2).

Serum levels of Ca, P and vitamin D

Statistically significant differences were found between the two diagnostic groups in the serum levels of Ca and P. Blood levels of

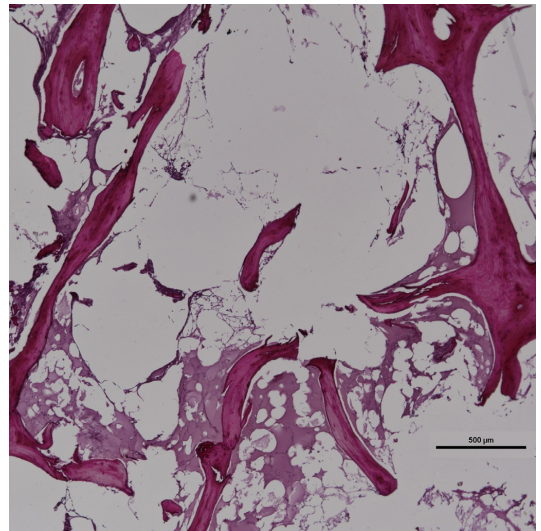


Fig. 2. Optical microscopy study of bone sample with haematoxylin and eosin staining, in a patient with hip osteoarthritis (4x magnification).

vitamin D were low in both groups, but significantly lower in the hip fracture group, (Table 3, Fig. 6).

Qualitative microanalytical analysis

Before performing the quantitative microanalytical analysis of the bone samples, the presence of Ca and P in the K-alpha orbitals was qualitatively determined, (Figs. 7–8), in terms of counts per

Table 2
Optical microscopy by diagnosis, sex and age. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

Optical Microscopy		Trabecular area		Trabecular thickness μm		Trabecular length μm		Intertrabecular Distance μm		Trabecular number 4x	
Total	Hip Osteoarthritis	Median	0.13	156.10	942.78	476.25	5.67				
		IQR	0.08	70.76	448.94	284.95	1.88				
	Fracture	Median	0.09	115.56	616.61	479.07	6.00				
		IQR	0.07	28.64	322.07	168.15	2.25				
		<i>p</i>	0.117	0.051	0.002	0.957	0.498				
Gender	Male	Median	0.10	134.37	906.62	527.93	6.00				
		IQR	0.06	59.53	504.54	447.13	2.50				
	Female	Median	0.09	119.40	791.86	475.29	5.67				
		IQR	0.07	50.39	347.88	132.24	1.75				
		<i>p</i>	0.574	0.685	0.975	0.708	0.552				
Age	<75	Median	0.09	118.36	862.51	440.11	6.33				
		IQR	0.07	59.42	537.07	158.11	2.33				
	>75	Median	0.09	128.40	790.96	516.48	5.67				
		IQR	0.06	47.51	412.47	161.72	2.00				
		<i>p</i>	0.524	0.507	0.297	0.036	0.162				

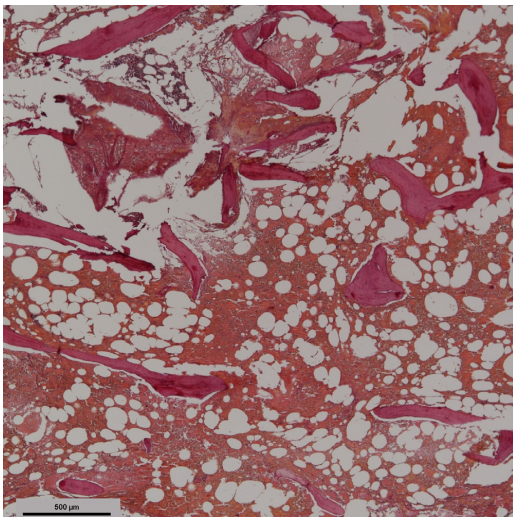


Fig. 3. Optical microscopy study of bone sample with haematoxylin and eosin staining, in a patient with hip fracture (4x magnification).

Table 3
Serum levels of calcium, phosphorus and vitamin D. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

	Hip Osteoarthritis		Fracture		<i>p</i>
	Median	IQR	Median	IQR	
Calcium(mg/dl)	9.15	0.45	8.65	0.60	0.03
Phosphorus(mg/dl)	3.30	0.45	2.85	0.77	<0.001
Vitamin D (ng/ml)	23.90	14.71	8.70	9.30	<0.001

second (CPS), non-characteristic or background radiation (BKGD) and peak/background index (P/B).

Quantitative microanalytical analysis

No statistically significant differences were observed between the groups in the levels of Ca or P or in the Ca/P index, (Table 4).

Ca and P correlation in serum and bone

No correlation was observed between Ca or P in serum and the levels obtained by the microanalytical study in bone, according

Table 4
Bone levels of calcium and phosphorus, and the calcium/phosphorus index.

	Hip Osteoarthritis		Fracture		<i>p</i>
	Median	IQR	Median	IQR	
Bone Calcium	28.38	7.29	28.19	7.17	0.75
Bone Phosphorus	11.36	2.17	11.40	1.37	0.77
Calcium/Phosphorus index	2.29	0.55	2.41	0.45	0.42

to Spearman's Rho test. The correlation coefficients obtained were -0.197 ($p = 0.314$) for Ca and -0.274 , ($p = 0.158$) for P.

Multivariable study

The multiple linear regression model revealed no correlation between the diagnostic groups with respect to levels of vitamin D in serum and of Ca and P in bone.

Discussion

Hip fracture management in the elderly continues to be a challenge [29–32]. This injury is usually considered to be due to bone fragility, and correlated with osteoporosis. However, numerous studies have shown that falls are the main risk factor for fractures in the elderly [13–15]. All older people have osteoporosis, but only some will suffer a fall; and of these, fewer than half will be injured as a result [16].

Research evidence shows that exercise and gait training decrease the risk of fracture [33] and the findings of some randomised trials suggest that more specific actions should be taken to prevent falls, such as preferential cataract surgery or the use of cardiac pacemakers (when indicated), together with the use of anti-slip and gait-stabilising devices [13,34,35]. Although these research findings on the prevention of falls have insufficient statistical power for fracture to be defined as the main outcome variable, several randomised studies have concluded that preventing or reducing the number of falls in the elderly does reduce the number of fractures, sometimes by up to 50% [34,36,37]. A meta-analysis of studies of interventions to prevent falls showed that the relative risk of injury-provoking falls could be reduced in the same proportion as that of non-injury falls (35%) [33]. Studies have also shown that related treatments such as cataract surgery are also associated with reduced numbers of falls and hence a decreased incidence of fractures and related problems [34,38].

This view of the problem suggests that new lines of research might profitably be pursued. These could be classified into two basic profiles: one of an epidemiological nature on the causal relationship between falling and the individual's pathological history,

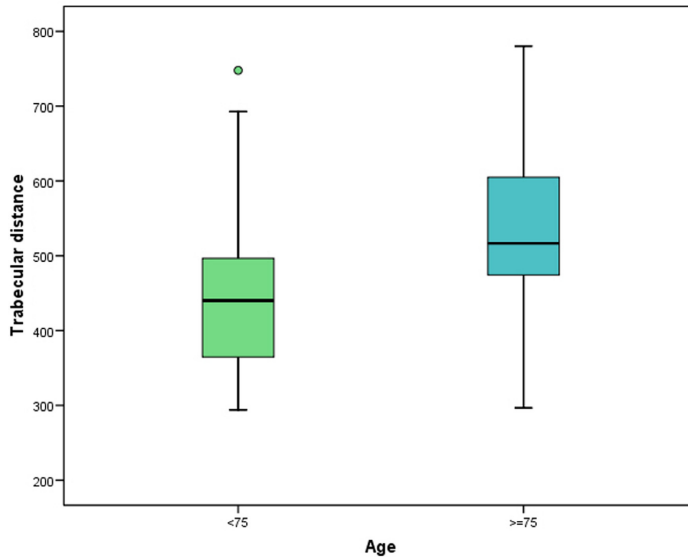


Fig. 4. The intertrabecular distance (μm), assessed by optical microscopy, is greater in patients aged over 75 years (4x magnification).

and the other to study possible differences in bone tissue, with particular regard to the protein structure that is mineralised, in terms of the organic and mineral phases. In both cases, to verify falsifiability [19] it is necessary to study the correlation between the characteristics of bone tissue or falls and the appearance of fractures.

In our study, the Body Mass Index (BMI) was significantly lower in the group of patients with hip fracture (Table 1). Cohort studies and meta-analyses have shown that low BMI is associated with a greater risk of hip fracture, independently of bone mineral density (although the exact mechanisms that explain this relationship are unclear). Nevertheless, even when the BMI is within normal limits, it is associated with bone loss and, therefore, with a greater probability of fracture [39]. On the other hand, it has also been suggested that adipose tissue around the hip area may absorb part of the impact of a fall and thus protect against fracture, and it has been observed that the protective effect of high BMI is greater than that of low and moderate BMI. However, the presence of high BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) is not recommended, due to its association with other morbidities [40,41]. The median BMI for both diagnostic groups in our study was above this limit of 25 kg/m^2 . In the patients diagnosed with hip osteoarthritis, the median value was 29 kg/m^2 , with an interquartile range (IQR) of 4.9, and in the fracture group it was 26.2 kg/m^2 , with an IQR of 5.8 (Table 1). However, the BMI may also be indicative of malnutrition, which would facilitate sarcopenia and a propensity to suffer falls [42].

Crystalline hydroxyapatite is the main mineral component of bone, constituting about a quarter of the volume and half of the mass of normal adult bone. The Ca and P (inorganic phosphate) components of these crystals are derived from blood plasma and, in turn, from nutritional sources. Amorphous Ca phosphate matures through several intermediate stages to form hydroxyapatite, and the metabolites of vitamin D are important mediators of Ca regulation. Vitamin D deficiency will result in the depletion of bone minerals [43]. However, in our study, although the levels of Ca, P and vitamin D in blood were reduced, their concentration in the bone was not affected. There is little evidence of a relationship

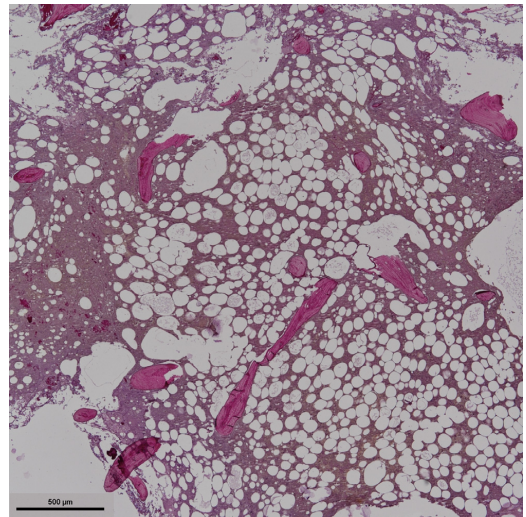


Fig. 5. Optical microscopy study of a bone sample with haematoxylin and eosin staining, in an 83-year-old patient with hip fracture, revealing considerable distance between the trabeculae (4x magnification).

between bone density and Ca intake, but Ca supplements are associated with the appearance of adverse effects such as gastrointestinal problems, kidney stones and even cardiovascular problems [40]. Therefore, treating osteoporosis by Ca and vitamin D supplementation does not seem appropriate if there is no vitamin or Ca deficiency [44–47].

Studies of the nanostructure, composition and microarchitecture of the superolateral area of the femoral neck in elderly patients with hip fracture, compared to healthy controls, have shown

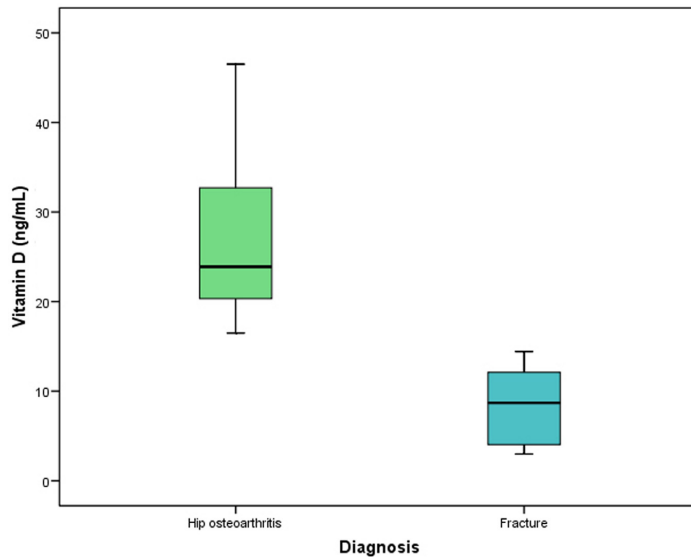


Fig. 6. Serum vitamin D levels are reduced in both groups, but especially in the patients with hip fracture.

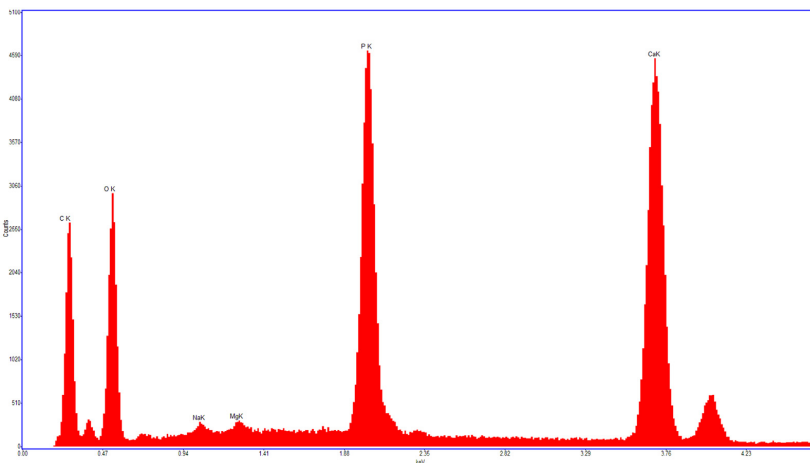


Fig. 7. Qualitative microanalytical spectrum of a patient with hip osteoarthritis. The existence of Ca and P is apparent, together with other minerals in the K-alpha orbital.

that the mineral crystals on the external cortical bone surfaces of the fracture group are larger, with a greater mineral content, and present a more homogeneous mineralisation profile. In the study of Milovanovic et al, however, samples from the patients with hip fracture revealed cortical porosity values that were almost 35% higher than in the control group [48]. In the osteoporosis and osteoarthritis groups, the Ca-P ratio did not vary between the lacunae of hypermineralised osteocytes and the bone matrix. Although the role of hypermineralised osteocyte lacunae in bone remodelling and the biomechanical properties of bone require further investigation, these findings are very interesting, suggesting that hypermineralisation is associated with susceptibility to femoral neck fracture [49].

In our study, in both groups bone samples were taken from the proximal metaphysis of the femur. This contrasts with other studies, which did so from the femoral head, a method that may provoke selection bias, due to the greater bone density of the femoral head in patients with hip osteoarthritis. The results for all samples obtained from both groups were calculated in terms of the weight ratio of Ca and P [26]. The differences were not statistically significant for Ca, P or the Ca/P index. These results show that the mineral composition determined by quantitative microanalysis of cancellous bone obtained from patients with osteoarthritis of the hip is similar to that of the bone from patients with hip fracture. This finding, associated with that of altered serum concentrations of Ca and P (serum/bone levels: correlation coefficient -0.197 ($p = 0.314$))

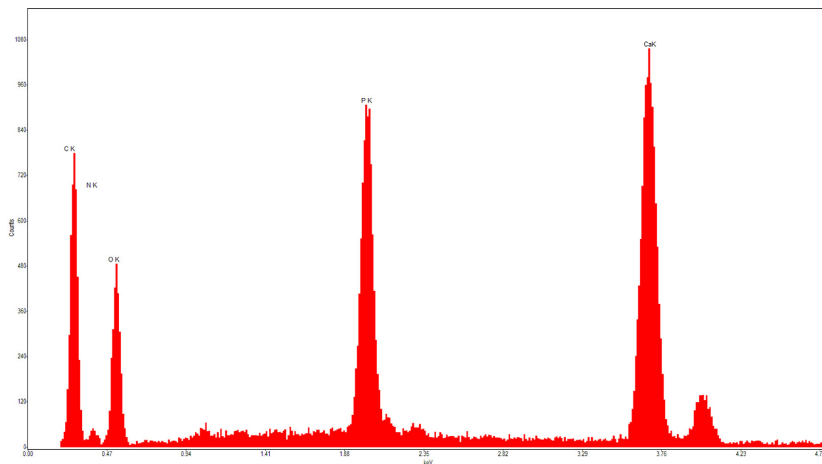


Fig. 8. Qualitative microanalytical spectrum of a patient with hip fracture. The existence of Ca and P is apparent, together with other minerals in the K-alpha orbital.

for Ca and -0.274 ($p = 0.158$) for P), refutes the idea that Ca intake should be increased or medications administered to increase mineralisation in patients with osteoporosis, in order to prevent hip fracture. However, it is consistent with the recommendation that Ca and P fractions in bone mineral density should be determined, in order to improve the assessment of fracture risk and to facilitate the provision of more specific treatment [50].

In relation to the organic phase of bone samples, the number of trabeculae and their connectivity are very significant to the biomechanical behaviour of cancellous bone. A structure with a greater number and thickness of trabeculae and greater inter-trabecular connectivity will be more resistant [51]. In our study, no differences were observed between the diagnostic groups with respect to the number of trabeculae, their thickness or the inter-trabecular distance, although the value for thickness was very close to statistical significance ($p = 0.051$). However, there were inter-group differences in trabecular length, which was greater in the patients with hip osteoarthritis. By gender, no significant differences were observed between the groups for any variable. However, when the groups were divided according to the median age (75 years), statistically significant differences were observed in inter-trabecular distance (Table 2). These findings could account for the epidemiology of hip fracture in older patients, in terms of greater distance between the trabeculae, the presence of shorter, thinner trabeculae, and the existence of more severe fracture patterns.

Despite the significant decrease in levels of Ca and P in serum in patients with hip fracture, there was no correlation with levels in bone, which were similar in both groups. However, there were differences in the organic bone structure in terms of trabecular length and thickness, which suggests that new hypotheses might be considered. On the one hand, the therapeutic administration of Ca and P to prevent fractures, and that of drugs to facilitate intestinal absorption, appear to be irrelevant when there is no deficiency of these minerals in bone, as discussed above. However, as they are involved in muscle metabolism, it could be hypothesised that low levels of Ca and P in serum, with normal bone levels, might be associated with fractures from falls, as a result of altered muscle physiology and senile sarcopenia, apart from the influence of other age-related disabilities. The appearance of malnutrition in patients with hip fracture has been amply demonstrated [52], and it is also a risk factor for sarcopenia [42,53]. Treatment for osteoporosis should be aimed at increasing the synthesis of bone trabeculae

to reinforce their structure, and this approach has implications for nutrition prior to the appearance of fracture. In our study, the BMI was lower in the patients with hip fracture, which can be an indicator of malnutrition [54]. Nevertheless, none of these treatments actually prevent falls, and so the reduction of hip fractures in this population cannot be assured by such methods alone.

Declaration of Competing Interests

None of the authors has received any economic consideration from third parties. There is no conflict of interest.

Acknowledgement

This research was facilitated by a generous grant from the regional government of Andalusia (Junta de Andalucía) No. PI-0808-2010. No other financial support was received. Thank to the research support unit at the Hospital Universitario Costa del Sol for their collaboration.

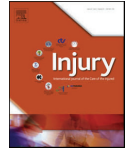
Disclosure

This paper is part of a Supplement supported by The Orthopaedic Surgery and Traumatology Spanish Society (SECOT).

References

- [1] Serra JA, Garrido G, Vidán M, Maraño E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain. *An Med Interna* 2002;19:389–95.
- [2] Raisz LG, Bilezikian JP, Martin TJ. Pathophysiology of osteoporosis. *Princ Bone Biol Two-Volume Set* 2008;2:1635–47. doi:10.1016/B978-0-12-373884-4.00082-3.
- [3] Guidelines group June 2003. Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over. New Zealand. 2003.
- [4] Svedbom A, McCloskey EV, Ivergård M, Kanis JA, Stenmark J, Hernlund E, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8. doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
- [5] Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254–62. doi:10.1056/NEJMc1513724.
- [6] Bandeira L, Bilezikian JP. Novel therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:207–19. doi:10.1016/j.ecl.2016.11.001.
- [7] Shen Y, Gray DL, Martinez DS. Combined pharmacologic therapy in postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:193–206. doi:10.1016/j.ecl.2016.09.008.
- [8] Osteoporosis prevention diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- [9] Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeslyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519–28. doi:10.1007/s001980170072.

- [10] Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006;333:1251–6. doi:10.1136/bmj.39050.597350.47.
- [11] Bolotin HH. Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry *in vivo* bone mineral densitometry may flow osteopenic/osteoporotic interpretations and misled assessment of antiresorptive therapy effectiveness. *Bone* 2001;28:548–55.
- [12] Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:529–41.
- [13] Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Heinonen A, Sievanen H, et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? *J Bone Miner Res* 2002;17:1363–7. doi:10.1359/jbmr.2002.17.8.1363.
- [14] Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. 366. London, England: Lancet; 2005. p. 1885–93. doi:10.1016/S0140-6736(05)67604-0.
- [15] Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res* 2003;18:1267–73. doi:10.1359/jbmr.2003.18.7.1267.
- [16] Guaredo E, Sandalio RM, Caracul Z, Caso E. Understanding the pathogenesis of hip fracture in the elderly, osteoporotic theory is not reflected in the outcome of prevention programmes. *World J Orthop* 2016;7:218. doi:10.5312/wjo.v7.i4.218.
- [17] Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82. doi:10.1136/bmj.39049.706493.55.
- [18] Surgery M., Columbia B., Surgery M.. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls 1997:124–6.
- [19] Popper KR. *The logic of scientific discovery*. Routledge, New York: Taylor & Francis Group; 2002. n.d.
- [20] Costello MJ, Corless JM. The direct measurement of temperature changes within freeze-fracture specimens during rapid quenching in liquid coolants. *J Microsc* 1978;112:17–37.
- [21] Anniko M, Wroblewski R. Microprobe analysis of cryofixed, chemically untreated freeze-dried cochlear hair cells. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:290–4. doi:10.1159/000276075.
- [22] A. Hall T, Clarke Anderson H., Appleton T.C. The use of thin specimens for X-ray microanalysis in biology. vol. 99. 2011. doi:10.1111/j.1365-2818.1973.tb04670.x.
- [23] Statham PJ., Pawley J. A new method for particle X-ray microanalysis on peak to background measurements. vol. 1. 1978.
- [24] Small JA., Heinrich K.F.J., Newbury D.E., Myklebust R.L. Progress in the development of the peak-to-background method for the quantitative analysis of single particles with the electron probe. 1979.
- [25] Lopez-Escamez JA, Crespo P V, Canizares FJ, Campos A. Standards for quantification of elements in the otolithic membrane by electron probe X-ray microanalysis: calibration curves and electron beam sensitivity. *J Microsc* 1993;171:215–22.
- [26] Sanchez-Quevedo MC, Nieto-Albano OH, Garcia JM, Gomez de Ferraris ME, Campos A. Electron probe microanalysis of permanent human enamel and dentine. A methodological and quantitative study. *Histol Histopathol* 1998;13:109–13. doi:10.14670/HH-13.109.
- [27] Campos A, Rodriguez IA, Sanchez-Quevedo MC, Garcia JM, Nieto-Albano OH, Gomez de Ferraris ME. Mineralization of human premolar occlusal fissures. A quantitative histochemical microanalysis. *Histol Histopathol* 2000;15:499–502. doi:10.14670/HH-15.499.
- [28] Lopez-Escamez JA, Campos A. Standards for X-ray microanalysis of calcified structures. *Scanning Microsc* 1994;8(Supp 1):171–85.
- [29] Aldebeyan S, Nooh A, Aoude A, Weber MH, Harvey EJ. Hypoalbuminaemia—a marker of malnutrition and predictor of postoperative complications and mortality after hip fractures. *Injury* 2017;48:436–40.
- [30] Mori CM, Vicenti G, Carozzo M, Picca G, Bizzoca D, Leone A, Morizio A, Solarino G, Moretti B. The takeunlocked femoral nail: a configuration to avoid in stableperthrochantericfractures. *Injury* 2018 Nov;49(Supp 13):S32–6.
- [31] MustafaDiab M, Wu HH, Eliazer E, Haonga B, Morshed S, Shearer DW. The impact of antegradeintra-medullarynailingstartsitesusingthe Sign nail in proximal femoral fractures: a prospectivecohortstudy. *Injury* 2018 Feb;49(2):323–7.
- [32] Rogmark C, Kristensen MT, Viberg B, Rönquist SS, Overgaard S, Palm H. Hip fractures in the non-elderly—Who, why and whither? *Injury* 2018;49(8):1445–50 Aug.
- [33] Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:905–11.
- [34] Sach T.H., Foss A.J.E., Gregson R.M., Zaman A., Osborn F., Harwood R.H. Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: an economic evaluation conducted alongside a randomised controlled trial 2007:1675–9. doi:10.1136/bjo.2007.118687.
- [35] McKiernan FE. A simple gait-stabilizing device reduces outdoor falls and non-serious injurious falls in fall-prone older people during the winter. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:943–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53302.x.
- [36] Close J, Ellis M, Hooper R, Gluckman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. 353. London, England: Lancet; 1999. p. 93–7. doi:10.1016/S0140-6736(98)06119-4.
- [37] Article O. A multidisciplinary, multifactorial intervention program reduces postoperative falls and injuries after femoral neck fracture 2007:167–75. doi:10.1007/s00198-006-0226-7.
- [38] To KG, Meuleners L, Bulsara M, Fraser ML, Van DD, Van DD, et al. A longitudinal cohort study of the impact of first- and both-eye cataract surgery on falls and other injuries in Vietnam. *Clin Interv Aging* 2014;9:743–51. doi:10.2147/CIA.S61224.
- [39] De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8. doi:10.1007/s00198-005-1863-y.
- [40] Papadimitriou N, Tsilidis KK, Orfanos P, Benetou V, Ntzani EE, Sorejtomatarum I, et al. Burden of hip fracture using disability-adjusted life-years: a pooled analysis of prospective cohorts in the Chances consortium. *Lancet Public Heal* 2017;2:e239–46. doi:10.1016/S2468-2667(17)30046-4.
- [41] Xiang B, Huang W, Zhou G, Hu N, Chen H, Chen C. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5290. doi:10.1097/MD.00000000000005290.
- [42] Steihaug OM, Gjesdal CG, Bogen B, Kristoffersen MH, Lien G, Ranhoff AH. Sarcopenia in patients with hip fracture: a multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE* 2017;12:1–13. doi:10.1371/journal.pone.0184780.
- [43] Fogelman I, Van Der Wall H, Ganasegaran G. Radionuclide and hybrid bone imaging. *Radionucl Hybrid Bone Imaging* 2012;9783642024:1–1046. doi:10.1007/978-3-642-02400-9.
- [44] Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med* 2015;278:354–68. doi:10.1111/jimm.12394.
- [45] Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7254. doi:10.1136/bmj.c7254.
- [46] Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580. doi:10.1136/bmj.h4580.
- [47] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146–55. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
- [48] Milovanovic P, Rakocevic Z, Djonic D, Zivkovic V, Hahn M, Nikolic S, et al. Nano-structural, compositional and micro-architectural signs of cortical bone fragility at the suprolateral femoral neck in elderly hip fracture patients vs. healthy aged controls. *Exp Gerontol* 2014;55:19–28. doi:10.1016/j.exger.2014.03.001.
- [49] Carpentier VT, Wong J, Yeap Y, Gan C, Sutton-Smith P, Badiei A, et al. Increased proportion of hypermineralized osteocyte lacunae in osteoporotic and osteoarthritic human trabecular bone: implications for bone remodeling. *Bone* 2012;50:688–94. doi:10.1016/j.bone.2011.11.021.
- [50] Zoehrer R, Perilli E, Kuliwaba JS, Shapter JG, Fazzalari NL, Voelcker NH. Human bone material characterization: integrated imaging surface investigation of male fragility fractures. *Osteoporos Int* 2012;23:1297–309. doi:10.1007/s00198-011-1688-9.
- [51] Caeiro JR, González P, Guede D. Biomecánica y hueso (y II): ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2013;5:99–108. doi:10.4321/s1889-836x2013000200007.
- [52] Aldebeyan S, Nooh A, Aoude A, Weber MH, Harvey EJ. Hypoalbuminaemia—a marker of malnutrition and predictor of postoperative complications and mortality after hip fractures. *Injury* 2017;48:436–40.
- [53] Il YJ, YC Ha, Choi H, Kim KH, Lee YK, Koo KH, et al. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for sarcopenia in elderly patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27:527–32. doi:10.6133/apjcn.082017.02.
- [54] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002.



Bone mineral density aspects in the femoral neck of hip fracture patients

Enrique Guerado^{a,*}, Encarnacion Cruz^a, Juan Ramon Cano^a, Pascual Vicente Crespo^b, Miguel Alaminos^b, Maria del Carmen Sánchez-Quevedo^b, Antonio Campos^b

^a Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Hospital Universitario Costa del Sol, University of Malaga, Marbella, Malaga, Spain

^b Tissue Engineering Group, Department of Histology, University of Granada, Granada, Spain

KEYWORDS

mineralization
osteoporosis
bone density
calcium
phosphorus
bone metabolism
hip fracture

ABSTRACT

Elderly people, due to neurological conditions and muscular atrophy, present a greater propensity to falls and thus are very susceptible to hip fractures. Other variables, such as osteoporosis, may also be related to the etiopathogenesis of hip fractures, although osteoporosis is in fact a concurrent disease, and merely a coadjutant cause. Nonetheless, osteoporosis can make fracture patterns more severe and interfere with osteosynthesis. Osteoporosis is the radiological image of osteopenia, a pathological concept meaning a smaller quantity of bone per unit of volume. The radiological expression of osteopenia is therefore that of bone tissue with a lower radiological density than normal. In the context of hip fractures, bone mineral density and bone architecture of the femoral neck together with protein expression profiles and cross-links of this anatomical area are of special interest which is reviewed in the current paper. Spatial variations in bone mineral density in the femoral neck were found in the literature with increased porosity from the periosteal to the endosteal region and also from the distal to the proximal part of the femoral neck. Furthermore, increased crystal size, increased cortical porosity, reduced osteocyte lacunar density and an increased Ca/P ratio associated with higher concentrations of Ca and P were described in hip fracture patients compared to control patients. Osteocalcin/collagen type 1 expression ratio and enzymatic cross-link content in high-density bone was found to be significantly lower in hip fractures compared to controls. In conclusion, further research in bone mineral density and associated parameters are of interest to deepen the understanding of osteoporotic hip fractures.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

A hip fracture immobilizes, restricts autonomy, shortens life expectancy and results in a high cost for any health care system [1–5]. Elderly people suffer more frequently from hip fractures because they have a higher propensity to falls, as a result of neurological conditions and muscular atrophy. Other variables are also related to the etiopathogenesis of hip fractures, but in recent decades the debate in this field has mainly focused on osteoporosis, to the extent that hip fractures are included within a group of “osteoporotic fractures”, despite the fact that osteoporosis is a concurrent disease and only a coadjutant cause.

Anyone may suffer a hip fracture, whether or not they have osteoporosis, but, apart from pathological fractures, a traumatism is usually a necessary cause for a hip fracture to occur [6]. However, osteoporosis makes fracture patterns more severe and also interferes with osteosynthesis. Therefore, effective treatment of osteoporosis is a major issue, although the issues

of pathogenesis, the outcome of treatment – particularly as concerns the prevention of fractures – and how health economic budgets must be distributed for areas such as fall avoidance, drug administration, hip fracture management and aftercare are all under discussion.

Osteoporosis is the radiological image of osteopenia, which is the understanding of less bone mass resulting in less amount of bone per unit of volume, together with bone architecture deterioration. This apparently very clear explanation of the radiology–pathology correlation may become somewhat confusing when treatment aimed at mineralizing the remaining bone structure – cortex and cancellous – is applied. Mineralization results in a radiologically denser bone but one that presents the same bone mass density (amount of mineralized osteoid substance per volume) or, in other words, a structure that is equally weak, but stiffer. Bones must be stiff enough so that they do not bend when loaded, but not so stiff as to lack the necessary flexibility to absorb energy by elastic and plastic deformation, thus decreasing the energy that can provoke tissue damage and possible bone fracture. Failure may occur if bones become deformed too much or too little, and exceed their peak stress limits [7].

The biomechanical properties of bone present many variables in relation to hip fractures. Bone strength depends on a large

* Corresponding author at: Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Hospital Universitario Costa del Sol, Autovía A-7, Km. 187, 29603 Marbella, Malaga, Spain. Tel.: +34 951 97 66 69; +34 951 97 66 70; fax: +34 951 97 62 22.

E-mail address: eguerado@hcs.es (E. Guerado).

number of components including, but not limited to, bone microarchitecture, geometry, cortical and trabecular porosity, and tissue mineralization density [8,9]. Also relevant are the rate of bone turnover, bone size, trabecular connectivity, molecular crosslinking, tissue maturation, microdamage burden, osteocyte density, gender, race and other factors. These properties are sometimes collectively referred to as bone quality [10]. Determining the proportional contributions made by each of these aspects is a challenge yet to be addressed [7].

In order to achieve solutions to biomechanical problems, the material and structural properties of bone that determine its strength must be quantified. Many pharmacological treatments have been proposed to reduce osteoclastic bone resorption and to increase osteoblastic bone formation and thus prevent the progression of fragility, but the main problem remains bone structure and its relation with biomechanical behaviour. A stiffer, less flexible bone is not one that is stronger and less susceptible to suffer a fracture. We have learned from engineers and architects working in earthquake-prone areas, structures must be made more flexible [11,12] in order to resist shocks, e.g. with the help of “mass dampers” [13,14]. Elasticity is known to be a property of solid bodies, one that preserves the construct from breakage but without dramatically enlarging the body mass. On the other hand, the worst combination appears to be that of a very stiff structure – such as would result from overmineralization – together with decreased body mass.

Mineralization and hip fractures

Bone quality is a very important concept with respect to hip fractures. It comprehends both bone structure and bone composition, which, in turns, includes cells, proteins and mineralization.

Bone density, microarchitecture and mineral composition in hip fracture patients

In a study using a synchrotron radiation microcomputed tomography system coupled with a multiscale biomechanical model to determine the 3-D anatomical dependence of tissue mineral density and of the elastic constants from bone specimens taken from the lower part of the femoral neck of patients undergoing joint replacement, it was found that porosity increased in the radial direction, from the periosteum inwards, but did not vary markedly along the bone axis. Tissue mineral density was significantly higher in the periosteal region than in other bone locations and decreased from the periosteal to the endosteal region, this decrease being faster in the porous part of the samples than in the dense cortical bone. This decrease also took place from the distal to the proximal part of the femur neck. Mineral density variations in the radial direction induce weak changes in bone properties compared to constant tissue mineral density; similarly, tissue variations in the axial direction are responsible for significant variations in the elastic constants. According to the authors of this study, spatial variations in tissue mineral density should be taken into account to properly describe the spatial heterogeneity of elastic coefficients of bone tissue at the organ scale [15,16]. These parameters might be of great importance in the genesis of hip fractures.

Other research into the nano-structure, composition and micro-architecture of the superolateral femoral neck in elderly hip fracture patients versus healthy controls has shown that mineral crystals at external cortical bone surfaces of the fracture group are larger, and also have a higher mineral content and a more homogeneous mineralization profile. However, the hip fracture cases presented cortical porosity values that were

almost 35% higher but presented a significantly lower osteocyte lacunar number density compared to controls [17]. Together with increased crystal size, the shift toward higher mineralization, increased cortical porosity and reduced osteocyte lacunar density indicate that the cortical bone of the superolateral femoral neck bears distinct signs of fragility at various levels of its structural organization [18].

Higher mineral contents and greater porosity is the worst combination for bone strength in relation to fracture risk. This is borne out by previous studies that have shown hypermineralized osteocyte lacunae, relative to the total number, to be greater in patients with osteoporosis and osteoarthritis than in femur bone obtained at autopsy¹⁹. Osteoporosis is characterized by increased hypermineralized osteocyte lacunar number density whereas osteoarthritis presents decreased osteocyte lacunar number density and total osteocyte lacunar number density. The calcium-phosphorus ratio does not appear to differ between hypermineralized osteocyte lacunae and bone matrix in osteoporosis and osteoarthritis groups. Although the role of hypermineralized osteocyte lacunae in bone remodelling and bone biomechanical properties requires further research, these findings are very interesting in relating hypermineralization with neck fracture susceptibility [19], and extend our understanding of the bone stiffness-flexibility relation.

An earlier study compared the degree of mineralization of bone tissue in femoral neck cortex specimens between women with hip fractures and a control group and reported that bone fragility may be related to a greater degree of mineralization of bone tissue heterogeneity in osteons and interstitial tissue [18]. Another study, of the degree of bone mineralization, using quantitative microradiography calibrated with an aluminium step wedge in the femoral neck cortex of patients with hip fractures, compared to a control group, found that the degree of bone tissue mineralization was significantly lower in the osteons than in the interstitial tissue in both groups, whereas osteons and interstitial tissue were significantly greater in the hip fracture patients than in the controls. These data further support the view that bone fragility may be related to a higher degree of tissue mineralization [20].

We studied bone density and mineral composition in hip fracture versus osteoarthritic non-fracture patients undergoing total hip replacement, but the specimens were retrieved from the base of the femoral neck, because in osteoarthritis the femoral head becomes sclerotic, and this might provoke the introduction of bias when comparing hip fracture patients with osteoporosis to osteoarthritic patients. Studies for bone density and mineralization were performed by pinpoint electron beam at 40000× magnification (Fig. 1). The peak-to background ratio (P/B) method was used to measure the concentrations of calcium and phosphorus in each group of patients. Microcrystalline salt standards were used to quantify Ca and P as described in previous publications [21]. All results were calculated as weight fraction percentage of Ca and P [22]. Differences were statistically significant for Ca, P and the Ca/P ratio. These results reveal that cancellous bone obtained from patients with hip osteoarthritis is stoichiometrically similar to normal bone, which is characterized by a Ca/P molar ratio corresponding to hydroxyapatite (1.67). Therefore, this bone can be considered normal from the microanalytical standpoint. However, the cancellous bone in our hip fracture patients had an increased Ca/P ratio, associated with higher Ca and P concentrations (Fig. 2). The finding that hip fracture patients have an increased Ca/P ratio associated with altered Ca and P concentrations, whereas cancellous bone obtained from osteoarthritic patients can be considered normal from the microanalytical point of view, refuted the idea of increasing calcium intake or administering

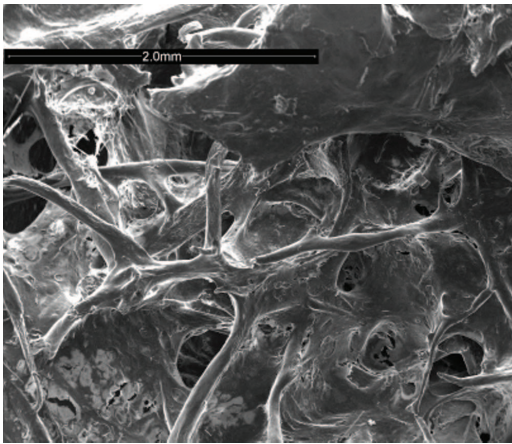


Fig. 1. Microanalytical spectrum corresponding to a sample taken from the base of the femoral neck of a hip fracture patient. Each peak corresponds to the signal obtained for the major ions found (C: carbon, O: oxygen, P: phosphorus, Ca: calcium). Ka: K-alpha emission; Kb: K-beta emission.

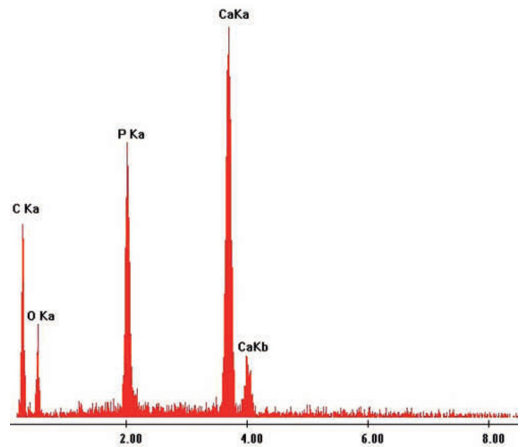


Fig. 2. Scanning electron microscopy image of cancellous bone of the same patient, showing typical trabecular bone, and intertrabecular spaces occupied by bone marrow. Trabeculae are very thin, and some interconnections are lost (40 \times magnification).

drugs to “improve mineralization” in osteoporotic patients for hip fracture prevention (unpublished data). Some authors recommend determining calcium and phosphorus fractions in bone mineral density measurements, in order to enhance fracture risk assessment and achieve more targeted therapies [23].

In the same line, but in diabetic patients, a study was made of proximal femur specimens obtained during total hip replacement, from patients older than 65 years with and without type 2 diabetes; a scanning electron microscope was used for the quantitative backscattered electron imaging analysis of trabecular bone samples from the femoral neck. This analysis revealed an increased mean calcium concentration in bone and a lower level of mineralization heterogeneity in adults with type 2 diabetes than in patients with no diabetes. The authors interpreted this to mean that in adults with type 2 diabetes the biomechanical properties of bone are affected, increasing the risk of hip fracture [24].

Protein expression profiles, osteogenic potential and protein cross-links in hips fracture patients

Proteins are essential to bone strength, not only because they shape the microstructure, but also because they determine the mineral phase in bone tissue. Osteocalcin is the most abundant non-collagen protein in bone matrix, and is crucial for mineralization. In a study of patients undergoing joint replacement, presenting either hip fracture or osteoarthritis, the bone osteocalcin/collagen type 1 ratio was significantly lower in the hip fracture patients than in the osteoarthritis patients, adjusted for age, gender and body mass index. This ratio was associated with the hip fracture event, independently of the group assigned and of the clinical characteristics [25]. In the hip fracture patients, multivariate analysis showed that the low osteocalcin/collagen type 1 expression ratio was significantly associated with impaired trabecular strength and stiffness. However, no differences were found regarding total osteocalcin, apolipoprotein E and Vitamin K, nor between undercarboxylated osteocalcin and bone mechanics. In this study, the multivariate analysis revealed that serum total osteocalcin in osteoarthritis patients was negatively associated with strength and stiffness.

The authors concluded that a low bone osteocalcin/collagen type 1 expression ratio is an independent predictor of worse trabecular mechanical behaviour and of the hip fracture event, and that in hip fracture patients the imbalance of bone osteocalcin/collagen type 1 expression ratio reflects disturbances in osteoblast activity leading to bone fragility [25].

In another study comparing osteogenic potential and the responsiveness to leptin of mesenchymal stem cells from bone marrow, between postmenopausal women with osteoarthritis or osteoporosis, it was found that, under the same osteogenic supplements condition, the mRNA expression of osteogenesis-specific genes, both osteocalcin and alkaline phosphatase were higher in the osteoarthritis group. Comparison of bone matrix mineralization produced results comparable to those for mRNA expression. The level of bone-specific alkaline phosphatase was higher in cells from donors with osteoarthritis, whereas osteoprotegerin, the protein released by osteoblasts preventing RANK and RANKL from coming into contact, was higher in the osteoporosis group. This difference in bone-specific alkaline phosphatase expression ceased to be statistically significant after the administration of leptin. Although leptin upregulated the expression of osteoprotegerin, a significant difference was still apparent between osteoarthritis and osteoporosis. Differences were observed in osteogenic potential and responsiveness to leptin of mesenchymal stem cells, between postmenopausal women with osteoarthritis or osteoporosis; this finding seems to be related to the different distribution of bone mass among populations with osteoarthritis or osteoporosis [26].

Protein cross-links are also of fundamental importance in bone structure and mineralization in relation to hip fracture patterns. Enzymatic and glycation-induced nonenzymatic cross-links play important roles in the expression of bone strength. Altered collagen crosslinking, in both low and highly mineralized bone, impairs bone quality in osteoporotic patients. In a study on intracapsular hip fracture in patients with a mean age of 78 years, compared to 25 age-matched post-mortem controls, the authors found that in the fracture cases, enzymatic cross-link content was reduced in high density bone, while that of pentosidine was increased in both low and high density bone; higher levels of plasma homocysteine and lower levels of pyridoxal were observed, compared with the non-fracture controls. In the latter

al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:1–10.

Outlook

New lines of research relating proteins and mineralization for a more precise explanation of the pathogenesis of osteoporosis-related fractures are currently in progress, but study designs need to be aimed at enhancing basic science as well as achieving good epidemiological analyses. In the Health Aging and Body Composition study, in which 3075 well-functioning black and white persons aged 70–79 years were enrolled, the authors studied the association of fetuin-A, a hepatic secretory protein that promotes bone mineralization *in vitro*, with bone mineral density. They concluded that higher fetuin-A levels are independently associated with higher bone mineral density in older women but not in older men, and concluded that future studies should be made to evaluate whether fetuin-A may refine fracture risk assessment in older women [28].

Conclusion

Research in bone mineral density and associated parameters are of interest to deepen the understanding of osteoporotic hip fractures. Spatial variations in bone mineral density in the femoral neck were described with increased porosity from the periosteal to the endosteal region and also from the distal to the proximal part of the femoral neck. Furthermore, increased crystal size, increased cortical porosity, reduced osteocyte lacunar density and an increased Ca/P ratio associated with higher concentrations of Ca and P were described in hip fracture patients compared to control patients. Osteocalcin/collagen type 1 expression ratio and enzymatic cross-link content in high density bone was found to be significantly lower in hip fractures compared to controls.

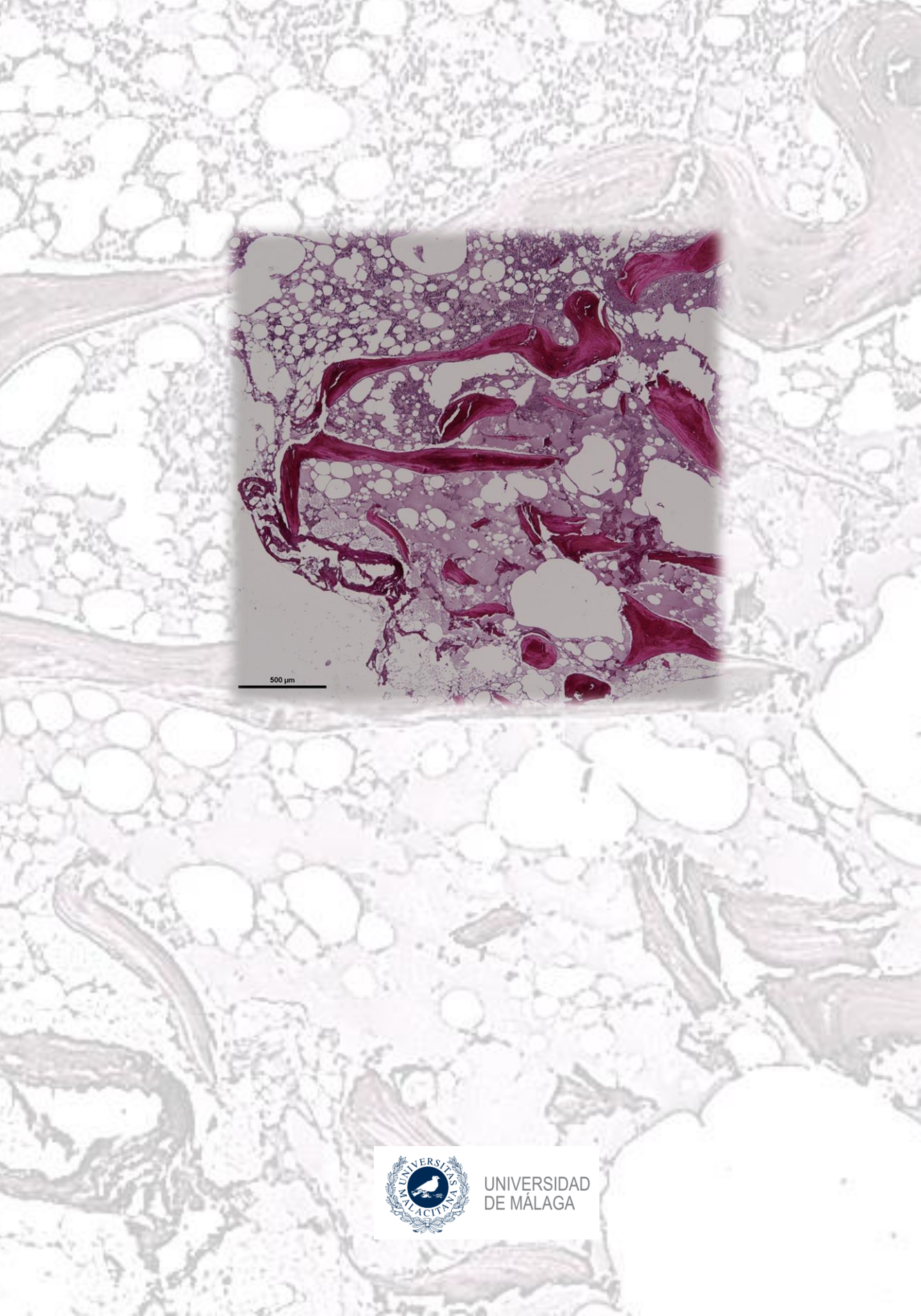
Conflict of interest

All authors declare they have no conflict of interest. All ethical issues have been duly complimented according to Spanish, European and international laws.

References

- [1] Lundin H, Säff M, Strender LE, Nyren S, Johansson SE, Salminen H. One-leg standing time and hip-fracture prediction. *Osteoporos Int* 2014;25:1305–11.
- [2] Tosounidis TH, Sheikh H, Stone MH, Giannoudis PV. Pain relief management following proximal femoral fractures: Options, issues and controversies. *Injury* 2015;46(Suppl 5):S52–8.
- [3] Maniar H, McPhillips K, Torres D, Wild J, Suk M, Horwitz DS. Clinical indications of computed tomography (CT) of the head in patients with low-energy geriatric hip fractures. *Injury* 2015;46:2185–9.
- [4] Jonas SC, Shah R, Al-Hadithy N, Norton MR, Sexton SA, Middleton RG. Displaced intracapsular neck of femur fractures in the elderly: Bipolar hemiarthroplasty may be the treatment of choice; a case control study. *Injury* 2015;46:1988–91.
- [5] Cicek H, Seyfettinoglu F, Kilicaslan K, Ogur HU, Öztürk L, İnkaya E. What should be the preferred choice of hemiarthroplasty technique in American

- [6] al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:1–10.
- [7] Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:25–41.
- [8] Bonnick SL. HSA: beyond BMD with DXA. *Bone* 2007;41(Suppl 1):S9–12.
- [9] Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:160–8.
- [10] Epstein S. The roles of bone mineral density, bone turnover, and other properties in reducing fracture risk during antiresorptive therapy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:379–88.
- [11] Dowrick DJ. Earthquake Resistant Design. A Manual for Engineers and Architects. Chichester, Wiley (John) & Sons, Limited, 1977.
- [12] Chu SY, Soong TT, Reinhorn AM. Active, Hybrid and Semi-Active Structural Control. Hoboken NJ, John Wiley & Sons, 2005.
- [13] Reitherman R. Earthquakes and Engineers: An International History. Reston VA: ASCE Press, 2012.
- [14] Aly MA. Proposed robust tuned mass damper for response mitigation in buildings exposed to multidirectional wind. *Struc Des Tall Spec Bu* 2012;23:664–91.
- [15] Sansalone V, Bousson V, Naili S, Bergot C, Peyrin F, Laredo JD, et al. Anatomical distribution of the degree of mineralization of bone tissue in human femoral neck: impact on biomechanical properties. *Bone* 2012;50:876–84.
- [16] Sansalone V, Bousson V, Naili S, Bergot C, Peyrin F, Laredo JD, et al. Numerical assessment of the effects of the axial variations of porosity and mineralization on the elastic properties in the human femoral neck. *Comput Meth Biomech Biomed Engin* 2013;16(Suppl 1):308–9.
- [17] Milovanovic P, Rakocevic Z, Djonic D, Zivkovic V, Hahn M, Nikolic S, et al. Nano-structural, compositional and micro-architectural signs of cortical bone fragility at the superolateral femoral neck in elderly hip fracture patients and healthy aged controls. *Exp Gerontol* 2014;12:S0531–65.
- [18] Bousson V, Bergot C, Wu Y, Jolivet E, Zhou LQ, Laredo JD. Greater tissue mineralization heterogeneity in femoral neck cortex from hip-fractured females than controls. A micro-radiographic study. *Bone* 2011;48:1252–9.
- [19] Carpentier VT, Wong J, Yeap Y, Gan C, Sutton-Smith P, Badiei A, et al. Increased proportion of hypermineralized osteocyte lacunae in osteoporotic and osteoarthritic human trabecular bone: implications for bone remodeling. *Bone* 2012;50:688–94.
- [20] Wu Y, Bergot C, Jolivet E, Zhou LQ, Laredo JD, Bousson V. Cortical bone mineralization differences between hip-fractured females and controls. A micro-radiographic study. *Bone* 2009;45:207–12.
- [21] López-Escamez JA, Crespo PV, Canizares FJ, Campos A. Standards for quantification of elements in the otolithic membrane by electron probe X-ray microanalysis: calibration curves and electron beam sensitivity. *J Microscop* 1993;171:215–22.
- [22] Sánchez-Quevedo M.C., Nieto-Albano O.H., García J.M., Gómez de Ferraris M. and Campos A. Electron probe microanalysis of permanent human enamel and dentine. A methodological and quantitative study. *Histol Histopatol* 1998;13:109–13.
- [23] Zoehrer R, Perilli E, Kuliwaba JS, Shapter JG, Fazzalari NL, Voelcker NH. Human bone material characterization: integrated imaging surface investigation of male fragility fractures. *Osteoporos Int* 2012;23:1297–309.
- [24] Pritchard JM, Papaioannou A, Tomowich C, Giangregorio LM, Atkinson Beattie KA, et al. Bone mineralization is elevated and less heterogeneous in adults with type 2 diabetes and osteoarthritis compared to controls with osteoarthritis alone. *Bone* 2013;54:76–82.
- [25] Rodrigues AM, Caetano-Lopes J, Vale AC, Vidal B, Lopes A, Aleixo I, et al. Osteocalcin/collagen type I bone gene expression ratio is associated with fragility fractures. *Bone* 2012;51:981–9.
- [26] Zhang ZM, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Osteogenic potential and responsiveness to leptin of mesenchymal stem cells between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *J Orthop Res* 2009;27:1067–73.
- [27] Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986–95.
- [28] Ix JH, Wassel CL, Bauer DC, Toroian D, Tylavsky FA, Cauley JA, et al. Health ABC Study. Fetuin-A and BMD in older persons: the Health Aging and Body Composition (Health ABC) study. *J Bone Miner Res* 2009;24:514–21.



500 μm



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA