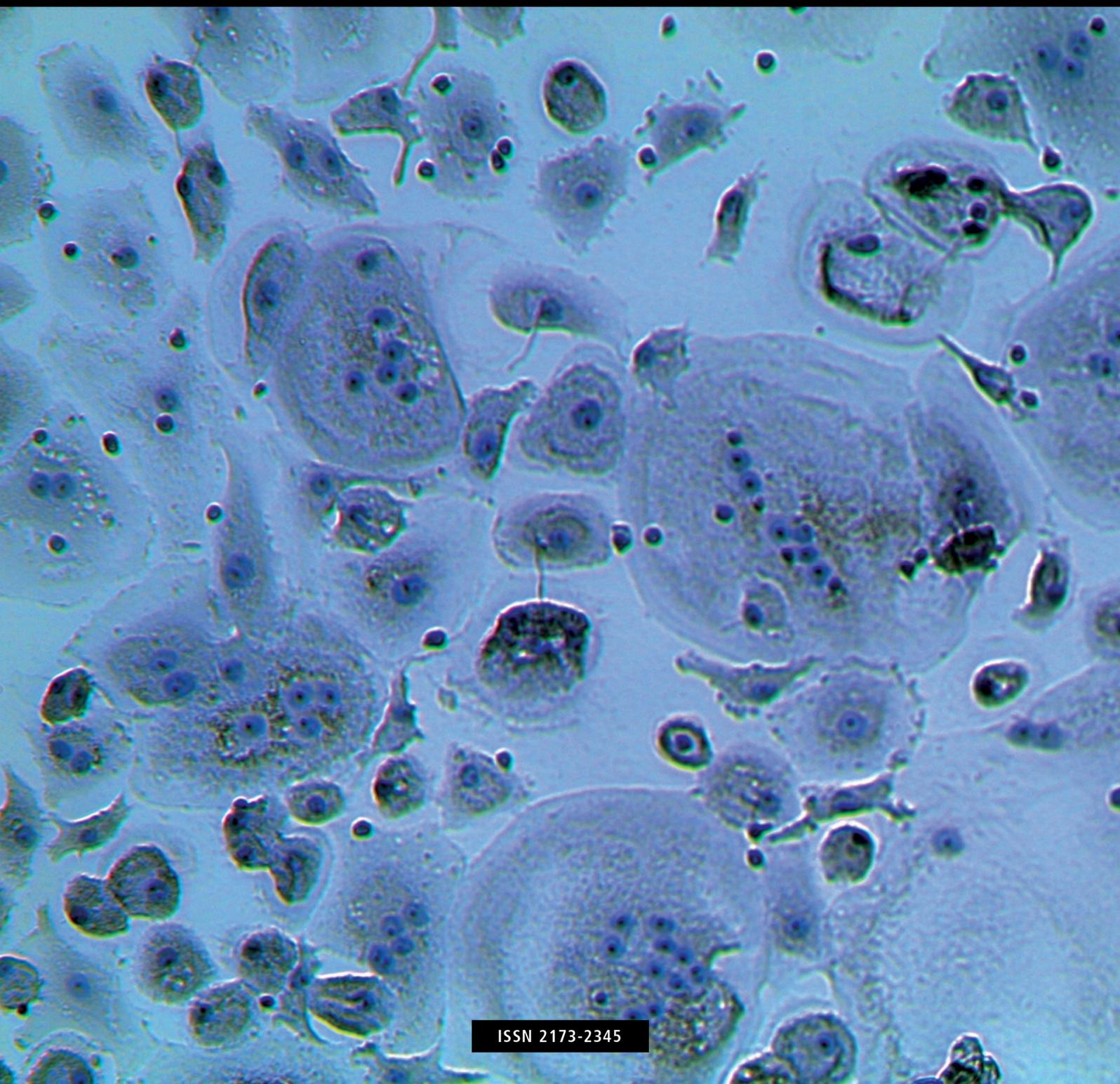


Volumen 14 · Número 2 · Abril-Junio 2022

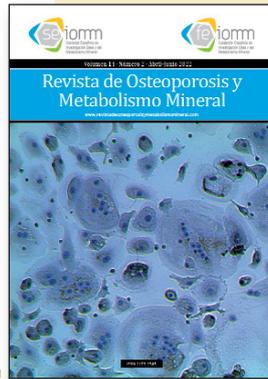
# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)



ISSN 2173-2345

Co-directoras  
**Arancha Rodríguez de Gortázar**  
**Marta Martín Millán**



**Nuestra portada:** Osteoclastos humanos obtenidos por diferenciación de precursores de sangre periférica.  
**Autoría:** Irene Tirado. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)



**Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

*Presidente*  
**Manuel Naves Díaz**

*Vicepresidenta*  
**Pilar Peris Bernal**

*Secretaria*  
**Minerva Rodríguez García**

*Tesorero*  
**José Luis Pérez Castrillón**

*Vocales*  
**Luis del Río Barquero**  
**José Antonio Riancho Moral**

*Presidente Electo*  
**Guillermo Martínez Díaz-Guerra**

Velázquez, 10 (1ª planta)  
28001 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



Avda. Reina Victoria, 47  
28003 Madrid  
Telf. +34-915 538 297  
correo@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

*Maquetación*  
**Concha García García**

*Traducción inglés*  
**David Shea**

ISSN: 2173-2345

*Envío de originales:*  
**romm@ibanezyplaza.com**

## Sumario

Vol. 14 - Nº 2 - Abril-Junio 2022

### CARTA AL EDITOR

**Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. A propósito de dos casos**  
*González-González A, Delgado del Rey M, Domínguez-Ororio I, Recio Córdova JM* ..... 67

### ARTÍCULO ESPECIAL

**Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN** ..... 69

### ORIGINALES

**Eficacia clínica de los umbrales de intervención híbridos y dependientes de la edad basados en FRAX® en la población ecuatoriana**  
*Lopez Gavilanez E, Valdivieso Jara J, Imaicela Naula L, Cedeño German R*..... 74

**Cambios en la masa ósea en una población infantil con diabetes mellitus tipo 1. Estudio longitudinal**  
*Vázquez Gámez MA, Bocio Nuñez J, Bermudez de la Vega JA, Bernal Cerrato S, Giner García M, Miranda García MJ, Hernandez Cruz B, Olmo-Montes J, Barrera Barrera J, Montoya García MJ*..... 82

**Efecto del tratamiento con denosumab durante 24 meses en individuos con lesión medular reciente con osteoporosis**  
*Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P*..... 88

**Descripción de los pacientes atendidos en la Escuela de Prevención de Fracturas y Caídas en el contexto de una Fracture Liaison Service. FLS Anoia**  
*Salgado Chia MT, Duaso Magaña E, Gamboa-Arango A, Dalmases Cantero L, Muñoz Navarro C, Bueno Martín A*..... 93

Indexada en las siguientes bases de datos:  
Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MediciLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.

## Comité Editorial

**Dra. Teresita Bellido**

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina, División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia. Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock. Arkansas (Estados Unidos)  
Correo electrónico: tbellido@iupui.edu

**Dr. Ernesto Canalis**

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, CT (Estados Unidos)  
Correo electrónico: canalis@uchc.edu

**Dra. Patricia Clark Peralta**

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México (México)  
Correo electrónico: patriciaclark@prodigy.net.mx

**Dr. Oswaldo Daniel Messina**

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)  
Correo electrónico: droswaldodanielmessina@gmail.com

**Dra. Lilian I Plotkin**

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Muscoloesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

**Dr. Manuel Naves Díaz**

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)  
Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

**Dr. Adolfo Díez Pérez**

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III, Barcelona (España)  
Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

**Dr. Manuel Díaz Curiel**

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

**Dr. José Antonio Riancho Moral**

Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)  
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

**Dr. Manuel Sosa Henríquez**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

**Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero**

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: mjtgr@us.es

**Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar (Co-directora)**

Universidad San Pablo CEU. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Madrid (España)  
Correo electrónico: argortazar@ceu.es

**Dra. Marta Martín Millán (Co-directora)**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Santander (España)  
Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

**Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Matemáticas. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: pedro.saavedra@ulpgc.es

# Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. A propósito de dos casos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200001>

**González-González A<sup>1</sup>, Delgado del Rey M<sup>1</sup>, Domínguez-Osorio I<sup>2</sup>, Recio Córdova JM<sup>3</sup>**

*1 Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Ciudad Real (España)*

*2 Servicio de Medicina Interna. HGUCR. Hospital General Universitario de Ciudad Real (España)*

*3 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (España)*

Fecha de recepción: 23/07/2021 - Fecha de aceptación: 11/01/2022

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un síndrome caracterizado por la asociación de hipercalcemia hereditaria leve o asintomática e hipocalciuria. Se han descrito 3 subtipos (HHF1, HHF2 y HHF3); el HHF1, el más frecuente, es debido a mutaciones inactivantes en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR)<sup>1-3</sup>. Su prevalencia es escasa, la herencia autosómica dominante y a menudo se diagnostica casualmente, porque rara vez es sintomática. Por su benignidad clínica es esencial establecer un diagnóstico diferencial (DD) con el hiperparatiroidismo primario (HPP) para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios. El estudio genético sistemático no es preciso porque habitualmente las pruebas bioquímicas establecen el diagnóstico<sup>4</sup>.

Se describen dos casos de HHF1. En uno, la necesidad del estudio genético es discutible y en el otro, la mutación hallada no había sido descrita previamente.

La primera, una mujer de 47 años, consultó por hipercalcemia leve. Sin antecedentes médicos de interés ni semiología de hipercalcemia, presentaba una hipercalcemia leve con parathormona intacta (PTHi) normal, pero no se completó el estudio diagnóstico por incomparecencia durante los tres años siguientes. Remitida de nuevo por una PTHi elevada, se solicitaron pruebas para descartar un HPP. Los resultados confirmaron la persistencia de la hipercalcemia con PTHi levemente elevada y vitamina D normal, pero sin hipocalciuria (calciuria orina 24 horas 159,25 mg/24) (tabla 1). En la ecografía cervical y en la gammagrafía no se objetivaron datos patológicos a nivel paratiroideo. La paciente informó, en ese momento, que su madre y 2 de sus 6 hermanos padecían una HHF por una mutación en el gen CaSR. El estudio genético de la paciente confirmó la existencia de la misma mutación CaSR que sus familiares: cambio c.1394G>A; P. (ArgRG465Gln).

**Tabla 1. Datos bioquímicos de los casos**

	Creatinina (0,5-1,1) (mg/dl)	Calcio total (8,7-10,4) (mg/dl)	Fósforo (2,7-4,5) (mg/dl)	Magnesio (1,7-2,4) (mg/dl)	PTHi (12-72) pg/ml	25OHD (31-80) ng/ml	Cociente Ca/Cr (0-0,22)	CCCR	Calcio en orina de 24 h. (100-300 mg)
<b>Caso 1</b>									
2011	0,67	10,6	2,9	-	43,2	24,9	-	-	
2014	-	10,1	2,9	-	92,3	ND	-	-	
2015	0,56	11,1	3,3	-	77	26,63	0,14	0,0114	159,25
2016 (1)	0,65	10,3	2,9	2,3	83,4	45,2	0,2	0,009	263,25
<b>Caso 2</b>									
2008	1,2	10,7	3,5	2,4	-	23	-	-	77
2012	0,77	10,8	2,7	2,2	30,6	37,6	-	-	168
2017 (2)	0,78	10,9	2,6	2	49,6	50,9	0,04	0,003	75,08
2020	0,83	11,3	3,1	2,2	64,3	28,33	0,07	0,006	169,6

PTHi: parathormona intacta; 25OHD: 25-OH vitamina D; CCCR: cociente (índice) de aclaramiento calcio/creatinina. (1) y (2) en ese momento estaban en tratamiento con calcifediol.

El segundo es un varón de 36 años derivado por hipercalcemia, en tratamiento con corticoides orales (dexametasona 0,5 mg/día, en los últimos años) por una hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica. Sin otros antecedentes, personales ni familiares, de interés ni semiología atribuible a la hipercalcemia. Presentaba hipercalcemia leve, una concentración de PTHi normal y una calciuria de 24 horas "normal" (baja para el nivel de calcemia), que se ha mantenido prácticamente estable, con alguna hipocalciuria clara, durante seguimiento (tabla 1). Fue diagnosticado de osteopenia lumbar, que se consideró secundaria a la corticoterapia crónica. El estudio genético, realizado en 2013, halló una mutación genética c.164dupC (p. Glu56Glyfs\*9) en el exón 2 de CASR en heterocigosis; alteración que no se había descrito hasta esa fecha.

Es muy infrecuente que los pacientes con HHF presenten la semiología más habitual en otros síndromes hipercalcémicos, incluso cuando la calcemia es más elevada. Sí se pueden detectar elevaciones leves en los marcadores de turnover óseo; pero esto no afecta a la densidad mineral ósea ni aumenta la incidencia de fracturas. La hipercalcemia de los pacientes con HHF es escasamente elevada, aunque en algunos grupos familiares puede superar los 12 mg/dL, por las peculiaridades de la mutación presente en el CaSR<sup>5</sup>, ya está presente al nacer, a diferencia del HPP, y persiste a lo largo de la vida.

Característicamente la PTHi es inapropiadamente normal para la concentración de calcio, pero, ocasionalmente, puede estar francamente elevada y, en ese caso, el DD con un HPP es difícil. La otra característica defini-

toria de la enfermedad es la excesiva reabsorción tubular de calcio a pesar de la hipercalcemia, lo que se traduce en un índice de aclaramiento calcio/creatinina (CCCR) menor de 0,01 en el 80% de los casos. La mayoría de los HPP tiene un índice mayor (>0,02)<sup>6</sup>. Estos bajos índices de aclaramiento en la HHF persisten aún después de una paratiroidectomía completa, lo que sugiere que la reabsorción del calcio es independiente de la PTH. Se ha propuesto usar el CCCR como una prueba diagnóstica simple para un DD rápido entre HHF e HPP, tomando como punto de corte para HHF un valor <0,02; pero se han observado valores de CCCR bajos (entre 0,01 y 0,02) en algunos HPP típicos, especialmente en aquellos que concomitantemente presentan hipovitaminosis D o insuficiencia renal<sup>7</sup>. Por lo tanto, el análisis genético sigue siendo la prueba "gold standard" para establecer dicho DD. Es ampliamente aceptado el estudio genético para aquellos pacientes con un CCCR <0,02<sup>8,9</sup>, aunque algunos limitan las indicaciones, además, a: niños menores de 10 años con hipercalcemia y PTH elevada o normal, casos atípicos que no presentan hipocalciuria o con fenotipo de HHF con padres normocalcémicos (mutación del CaSR de novo), casos en los que existen otros familiares con hipercalcemia sin causa conocida y cuando no hay miembros de la familia disponibles para pruebas<sup>10</sup>. La indicación del estudio genético no siempre es fácil, como se demuestra en el primero de los casos, en el que el antecedente familiar habría permitido establecer un diagnóstico fiable con las pruebas bioquímicas, pero la detección repetida de PTHi elevadas y la ausencia de hipocalciuria influyó en la decisión de realizar el análisis genético.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Tellam JJ, Abdulrasoo G, Ciin LCH. Think twice: a rare calcium sensing receptor mutation and a new diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Case reports*. ID: 20-0004; June 2020 DOI: 10.1530/EDM-20-0004.
- García-Castaño A, Madariaga L, Azriel S, et al. Identification of a novel large CASR deletion in a patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Case reports*. ID: 18-0114; December 2018 DOI: 10.1530/EDM-18-0114.
- Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:19. DOI: 10.1186/s13023-017-0570-z.
- Olivar Roldán J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Montoya Álvarez T, Fernández Martínez A, Monereo Megías S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(6): 267-269.
- Díaz R, Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcaemia and other disorders due to calcium-sensing receptor mutations. En DeGroot LJ and Jameson JL, Ed. *Endocrinology*. Fifth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006: pag 1595-1609.
- Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a veces no es lo que parece. *Rev Osteoporos Metb Miner* 2015;7(1):20-22.
- Gorvin CM. Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations *Journal of molecular endocrinology* 2019;63: R1-R16. DOI: <https://doi.org/10.1530/jme-10-0104>.<https://doi.org/10.1530/JME-19-0104>.
- Tosur M, López ME, Paul DL. Primary hyperparathyroidism vs familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24:195-198. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.195>.
- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:713-720.
- Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V, Marín Patón M, Lara Ruíz A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6): e757-e761.

# Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200002>

## **Autores y Sociedades que los representan:**

### **SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral):**

Manuel Naves Díaz (Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Oviedo), Pilar Peris Bernal (Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona), María José Montoya García (Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla), Enrique Casado Burgos (Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell)

### **SEFRAOS (Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas):**

José Ramón Caeiro Rey (Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela)

### **SER (Sociedad Española de Reumatología):**

Núria Guañabens Gay (Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona)

### **SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna):**

Óscar Torregrosa Suau (Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche)

### **SEGG (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología):**

Leonor Cuadra Llopert (Servicio de Geriátrica. Consorci Sanitari de Terrassa)

### **SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia):**

José Carlos Bastida Calvo (Centro de Salud de Marín. Pontevedra)

### **SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria):**

Rafael Micó Pérez (Centro Fontanars dels Alforins. Departamento Salud Xàtiva-Ontinyent. Valencia)

### **SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición):**

Pedro Rozas Moreno (Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Ciudad Real)

Fecha de recepción: 04/11/2021 - Fecha de aceptación: 08/11/2021

## **INTRODUCCIÓN**

La pandemia por COVID-19 ha impactado en la asistencia sanitaria de los pacientes con osteoporosis y fracturas por fragilidad<sup>1</sup>.

Algunas estrategias dirigidas a la protección contra el contagio del virus, como el distanciamiento social, han provocado unos cambios en los modelos asistenciales que no han sido homogéneos en todas las áreas.

La necesidad de limitar el acceso a los centros sanitarios y los contagios ha impuesto la telemedicina<sup>2</sup>. Son muchas las ventajas que puede ofrecer a profesionales y usuarios, convirtiéndose en una herramienta asistencial clave para poder asegurar el distanciamiento social. Asimismo, la consulta telemática puede tener aplicacio-

nes adicionales en la práctica clínica habitual, ya que permite atender a pacientes con problemas de desplazamiento y solucionar de forma eficaz dudas y/o problemas relacionados con el tratamiento, por lo que podría ser especialmente útil para controlar el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, para poder avanzar en una atención telemática más efectiva y segura, procurando siempre la mayor agilidad en las respuestas, ésta debería estar protocolizada.

A partir de las recomendaciones conjuntas de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), European Calcified Tissue Society (ECTS) and National Osteoporosis Foundation (NOF)<sup>3</sup>, un grupo



multidisciplinar de expertos de SEIOMM, junto con los de otras sociedades científicas (SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN), ha elaborado este documento con el objetivo de establecer una serie de recomendaciones en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con osteoporosis y/o fractura por fragilidad osteoporótica durante y después de la pandemia por COVID-19 en España.

## RECOMENDACIONES EN LA ATENCIÓN SANITARIA

### Primera visita

La primera visita ambulatoria, tanto hospitalaria como en Atención Primaria, de los pacientes con osteoporosis y/o con fracturas por fragilidad debe realizarse preferentemente de manera presencial si las circunstancias sanitarias lo permiten. En caso de no ser posible la visita presencial se recomienda que se realice de forma telemática (teléfono y/o videoconferencia) sin retrasar la atención del paciente, procurando programar una visita presencial lo antes posible.

En los pacientes con fractura de fémur, vértebra, pelvis y húmero que precisen ingreso hospitalario, es recomendable realizar la primera valoración clínica en el mismo ingreso, así como establecer el enlace con Atención Primaria previo al alta para consensuar el tratamiento y asegurar el seguimiento y adherencia a través del personal de enlace o gestor de casos, cuando sea posible.

### Visita de seguimiento

Podrá realizarse de manera presencial o telemáticamente (teléfono/videoconferencia) dependiendo de las recomendaciones sanitarias que existan en el momento y el perfil del paciente.

Se recomienda que las visitas de seguimiento telemáticas sean sistemáticas y protocolizadas<sup>4</sup>, y se programen en pacientes pre-seleccionados con antelación, tras revisar la historia clínica por parte del médico responsable, cuando sea posible.

Perfil de paciente candidato a la consulta telemática:

- Paciente ya valorado previamente, en al menos una visita previa presencial.
- Que no presente signos ni síntomas que requieran una exploración física dirigida.
- Que no presente problemas auditivos, cognitivos o funcionales (a menos que exista la posibilidad de otro interlocutor conviviente).
- Que no exprese su negativa a un modelo de teleasistencia.
- Que disponga de acceso a línea telefónica fija o móvil.
- Que presenten problemas de desplazamiento.

Los pasos a seguir en la consulta telemática serían:

1. Contacto inicial con el paciente, a través de personal administrativo/gestión de casos días antes de la consulta: localizar al paciente, informar al paciente del día y la hora, dar una serie de recomendaciones para la que visita sea más fluida: disponer del tratamiento que realiza, familiar de ayuda en caso de que sea necesario, recordar realización de pruebas complementarias previas a la visita si procede.

2. Consulta médica telemática utilizando la misma sistemática que en la visita presencial.

3. Circuito asistencial: petición de pruebas o nueva consulta si proceden.

4. Flujo del paciente: a través del personal administrativo/gestión de casos.

## RECOMENDACIONES EN LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### Pruebas de laboratorio

Para reducir el número de desplazamientos a un centro de salud se recomienda realizar los procedimientos imprescindibles de laboratorio.

Se recomienda realizar analítica en la primera valoración del paciente, siempre que sea posible, previo al inicio del tratamiento, sobre todo si se utiliza un fármaco por vía parenteral (ácido zoledrónico, denosumab, teriparatida o romosozumab\*).

En el seguimiento del paciente se recomienda realizar las analíticas que, dependiendo de las características del paciente y su patología, sean necesarias a criterio del facultativo.

### Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen (radiografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética o gammagrafía) deben restringirse a los casos en los que se sospecha, por historia clínica y/o exploración física, la presencia de una fractura por fragilidad osteoporótica u otros procesos que requieran un diagnóstico diferencial.

En la primera visita del paciente es conveniente revisar si existen radiografías de tórax o de columna realizadas con anterioridad para investigar la presencia de fracturas vertebrales previas.

La densitometría ósea debe restringirse a aquellos casos en los que sea necesaria para la toma de una decisión terapéutica. En el resto de situaciones, cuando las circunstancias sanitarias no sean favorables, su realización podría posponerse.

## RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se recomienda, especialmente durante los períodos de confinamiento o restricción de la movilidad, animar a los pacientes a realizar ejercicio físico diario con carga, como caminar por casa o subir y bajar escaleras.

Debe procurarse evitar las caídas, controlando la polifarmacia, y siguiendo las recomendaciones marcadas en el documento de consenso sobre la prevención de la fragilidad y las caídas en la persona mayor del Ministerio de Sanidad<sup>5</sup>.

Se debe insistir al paciente en evitar hábitos tóxicos como fumar o beber alcohol, mantener una dieta saludable con el aporte suficiente de proteínas y calcio, sin olvidar una adecuada exposición solar.

## RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Recomendaciones generales

Debe procurarse no retrasar el inicio del tratamiento farmacológico de prevención de fracturas (antirresorptivo o anabólico), en pacientes con alto riesgo de fractura, especialmente en aquellos que han padecido una fractura reciente (riesgo inminente de fractura).

No hay evidencia de que ningún tratamiento para la osteoporosis aumente el riesgo o la gravedad de la infección por COVID-19 o altere el curso de la enfermedad<sup>6</sup>. Sin embargo, se han descrito algunas complicaciones tromboembólicas en pacientes infectados<sup>7,8</sup>, por lo que es prudente evitar la prescripción de estrógenos o SERM (raloxifeno, bazedoxifeno) en estos pacientes o interrumpir de forma temporal su administración durante la infección por COVID-19.

Se recomienda, tanto en el momento de la primera prescripción como en todas las visitas de seguimiento (presenciales o telemáticas) recordar al paciente la importancia de una buena adherencia al tratamiento.

\*no comercializado en España en el momento de la redacción de este documento.

En pacientes con baja ingesta de calcio en los que no sea posible incrementarlo a través de la dieta, se recomienda administrar suplementos, sin sobrepasar los 1.200 mg/día.

Los pacientes con osteoporosis y déficit de 25-hidroxivitamina o riesgo de déficit deben recibir tratamiento con colecalciferol o calcifediol, con el objetivo de mantener niveles entre 30-50 ng/ml<sup>9</sup>.

Aunque no existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con vitamina D para la prevención o el tratamiento de la COVID-19, varios estudios publicados sugieren una mejor evolución de la enfermedad en pacientes que alcanzan niveles de 25-hidroxivitamina D >30 ng/ml<sup>10,11</sup>.

### Recomendaciones específicas para los tratamientos inyectables subcutáneos

**Denosumab:** Debe asegurarse una buena adherencia y evitar la discontinuación o retraso en la administración, ya que puede producirse un efecto “rebote” tras su discontinuación, con un marcado aumento del recambio óseo, pérdida acelerada de la densidad mineral ósea<sup>12,13</sup> y en algunos pacientes, un aumento del riesgo de fracturas vertebrales múltiples<sup>14</sup>. Por ello, se recomienda confirmar la adherencia al tratamiento del paciente en cada visita.

**Teriparatida y romosozumab:** Se recomienda recordar la importancia de una buena adherencia y la correcta administración del tratamiento en cada visita.

Es conveniente recordar que todos los tratamientos subcutáneos para la osteoporosis cuentan con programas de soporte al paciente específicos para cada fármaco a través del que pueden recibir información para su correcta administración.

Cuando las circunstancias sanitarias y/o del paciente dificulten la administración de denosumab o teriparatida, se recomienda valorar la posibilidad de realizar la autoadministración asistida por videos tutoriales. En caso de que esto no sea posible, y según las características del paciente y las posibilidades, se recomienda administrar lo antes posible una infusión de ácido zoledrónico<sup>15</sup> o bien, prescribir tratamiento con bisfosfonatos orales (alendronato o risedronato).

### Recomendaciones específicas para los tratamientos intravenosos para la osteoporosis (ácido zoledrónico)

Es conveniente recordar que el tratamiento con ácido zoledrónico puede provocar, principalmente tras la primera dosis, como efecto secundario un síndrome pseudogripal que podría confundirse con síntomas leves de la COVID-19.

En pacientes con alto riesgo de fractura, especialmente en aquellos con fractura reciente, se recomienda no demorar el inicio del tratamiento con ácido zoledrónico. En los casos en que por las circunstancias sanitarias no sea posible la administración de una primera dosis de ácido zoledrónico se recomienda prescribir denosumab o bisfosfonatos orales en función de las características del paciente y su riesgo de fractura (tabla 1).

Como los bisfosfonatos tienen un efecto residual que se mantiene durante meses, o incluso años, en el esqueleto tras su administración<sup>16-19</sup>, podría retrasarse la ad-

**Tabla 1. Recomendaciones para la administración de la vacuna contra la COVID-19 según el tratamiento para la osteoporosis<sup>3</sup>**

Tratamiento	Recomendaciones
Bisfosfonatos orales	Continuar su administración
Bisfosfonatos intravenosos	Espaciar 7 días entre su administración y la vacuna
Denosumab	Espaciar 4-7 días entre su administración y la vacuna. Si se administran ambos en un período de tiempo inferior utilizar el brazo contralateral o un lugar alternativo
Teriparatida	Continuar su administración
Romosozumab*	Espaciar 4-7 días entre su administración y la vacuna
Raloxifeno/Bazedoxifeno	Continuar su administración

\* no comercializado en España en el momento de la redacción de este documento.

ministración sucesiva de ácido zoledrónico unos meses cuando las circunstancias sanitarias dificulten el acceso del paciente al hospital. Sin embargo, si esta situación se prolonga es recomendable valorar la prescripción de bisfosfonatos orales o denosumab, en función de las características del paciente y su riesgo de fractura.

### TRATAMIENTO REHABILITADOR

El confinamiento domiciliario impuesto durante la pandemia en la mayoría de países ha supuesto un cambio en las rutinas y una disminución de la actividad física de nuestros mayores, lo que se traduce en una pérdida de fuerza y masa muscular y, en consecuencia, en un mayor riesgo de caídas y de fracturas<sup>20</sup>.

Por este motivo, es fundamental recomendar al paciente que realice una actividad física regular adaptada a cada situación. Será importante facilitar información para poder realizar esta actividad en el domicilio, en el caso de que las autoridades indiquen periodos de confinamiento.

### Recomendaciones de actividad física para las personas mayores frágiles y con riesgo de caídas

El tipo de ejercicio físico más beneficioso en el anciano frágil es el denominado entrenamiento multicomponente, que combina entrenamiento de fuerza, resistencia, equilibrio y marcha y es el que ha demostrado una mayor eficacia en la recuperación/mejoría de la capacidad funcional. El Programa Multicomponente de Ejercicio Físico Vivifrail ([www.vivifrail.com](http://www.vivifrail.com)) intenta proporcionar los conocimientos necesarios para la prescripción de ejercicio físico en la prevención de la fragilidad y el riesgo de caídas en ancianos<sup>21</sup>.

Este programa permite evaluar el grado de fragilidad y el riesgo de caídas, y aporta recomendaciones de ejercicio físico adaptadas a la condición de la persona evaluada. Dispone también de material gráfico y visual sobre actividad física dirigida para realizar en el domicilio.

### Recomendaciones para el control en la evolución de la consolidación de la fractura

Para el control evolutivo clínico y radiológico de la consolidación de la fractura debemos seguir las recomendaciones específicas del traumatólogo. En general, las visitas de seguimiento podrán realizarse de manera presencial o tele-

mática dependiendo del perfil del paciente, el tipo de fractura, el tipo de tratamiento realizado, la necesidad o no de realizar o no un control radiológico y de las recomendaciones sanitarias existentes en el momento. Recomendamos que las visitas de seguimiento sean siempre presenciales en aquellos casos en los que se sospechen problemas de cicatrización o infección de las heridas, rigidez articular u otras complicaciones relacionadas con la fractura<sup>22</sup>.

#### **Recomendaciones para la recuperación funcional del paciente que ha sufrido una fractura**

En los pacientes frágiles que han sufrido una fractura, principalmente de cadera, es fundamental seguir con un

programa de rehabilitación con el objetivo de mejorar la funcionalidad, y si es posible, llegar a la situación previa al momento de la fractura.

Entre las plataformas de tele-rehabilitación se dispone del programa educativo ACTIVEHIP+<sup>23</sup>. Este programa ofrece asesoramiento y formación a pacientes y cuidadores para mejorar la recuperación funcional, favoreciendo la independencia del paciente para realizar sus actividades diarias y ayudando a mejorar su calidad de vida en general tras haber sufrido una fractura de cadera. Se basa en la implementación de un programa de ejercicio multicomponente y terapia ocupacional mediante la plataforma online y una app.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **Decálogo de recomendaciones para el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19**

1. Se recomienda que la primera visita ambulatoria, tanto hospitalaria como en Atención Primaria, sea preferentemente presencial, si las circunstancias sanitarias lo permiten.
2. Se recomienda que las visitas telemáticas de seguimiento se programen en pacientes preseleccionados, tras revisar la historia clínica por parte del médico responsable, cuando sea posible.
3. Se recomienda realizar las mínimas pruebas de laboratorio y de imagen necesarias para un diagnóstico correcto, con el objetivo de reducir el número de desplazamientos a un centro de salud.
4. Se recomienda, especialmente durante los períodos de confinamiento o restricción de la movilidad, animar a los pacientes a realizar ejercicio físico diario con carga, evitar hábitos tóxicos y tomar las medidas oportunas para reducir las caídas en el domicilio.
5. Se recomienda prescribir colecalciferol o calcifediol, si el paciente tiene déficit de 25-hidroxivitamina D, por los efectos beneficiosos en su patología ósea y por el posible efecto en la evolución de la infección por COVID-19.
6. Se recomienda no retrasar el inicio del tratamiento antirresortivo o anabólico, especialmente en pacientes con alto o muy alto riesgo de fractura.
7. Se recomienda insistir en la adherencia al tratamiento, particularmente con teriparatida y denosumab, por los efectos adversos de su discontinuación, especialmente de denosumab.
8. Se recomienda no retrasar la primera administración de ácido zoledrónico, ya sea por discontinuación de denosumab o por cualquier otro motivo.
9. Se recomienda un intervalo de tiempo entre la administración de denosumab, ácido zoledrónico o romosozumab y la vacuna contra la COVID-19. En el caso del ácido zoledrónico debe tenerse en cuenta además que su administración puede producir un síndrome pseudogripal que podría confundirse con los síntomas de la infección por COVID-19.
10. Se recomienda que los pacientes que han sufrido una fractura de cadera sigan un programa de rehabilitación, con el objetivo de mejorar la funcionalidad, con acceso a plataformas de tele-rehabilitación.

## Bibliografía

1. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilization of healthcare services: a systematic review *BMJ Open*. 2021; 11:e045343.
2. Colbert GB, Venegas-Vera AV, Lerma EV. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30; 21(4): 583-7.
3. Joint guidance on osteoporosis management in the era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS & NOF. Disponible en <https://ectsoc.org/mediaroom/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19/>.
4. Cancio JM, Capdevila-Reniu A, Casanova T, Cuadra L, Ivanov A, Llopis A, et al. Perfil asistencial del paciente con osteoporosis tributario de visita de telemedicina en la era post-COVID-19. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021; 13(1): 41-6.
5. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid 2014. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/Fragilidad/FragilidadyCaídas\\_personamayor.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/Fragilidad/FragilidadyCaídas_personamayor.pdf).
6. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12: 19923-37.
7. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7): 834-47.
8. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19 related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6): 998-1000.
9. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021; 13(2): 84-97.
10. Oristrell J, Oliva JC, Casado E, Subirana I, Domínguez D, Toloba A, et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2021; 17: 1-13.
11. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Roca F, Pérez-Castejón JM, Casas-Herrero A, et al. Suplementos de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: declaración de posición de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021; 56(3): 177-82.
12. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): 972-80.
13. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Beck Jensen JE, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(2): 190-8.
14. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 179(1): 153-9.
15. Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gains. *J Bone Miner Res*. 2020; 35(7): 1207-15.
16. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate osteoporosis prevention study group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(4): 1492-7.
17. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(11): 3367-73.
18. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012; 27(2): 243-54.
19. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Mihov B, Gamble G, Reid IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ*. 2017; 189(36): E1130-6.
20. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020; 42(6): 1547-78. doi: 10.1007/s11357-020-00272-3.
21. Izquierdo M. Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo. *Nutr Hosp* 2019; 36(2): 50-56.
22. Parvizi J, Gehrke T, Krueger CA, Chisari E, Citak M, Van Onsem S, Walter WL; International Consensus Group (ICM) and Research Committee of the American Association of Hip and Knee Surgeons (AAHKS). Resuming elective orthopaedic surgery during the COVID-19 pandemic: guidelines developed by the International Consensus Group (ICM). *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102(14): 1205-12.
23. Proyecto ActiveHip+. Disponible en <https://www.activehipplus.com/>.

# Eficacia clínica de los umbrales de intervención híbridos y dependientes de la edad basados en FRAX® en la población ecuatoriana

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200003>

Lopez Gavilanez E<sup>1,2</sup>, Valdivieso Jara J<sup>1,3</sup>, Imaicela Naula L<sup>1,3</sup>, Cedeño German R<sup>1,3</sup>

1 AECE Research Group. The Association of Clinical Endocrinologists of Ecuador (Ecuador)

2 Servicio de Endocrinología. Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil No. 2, Guayaquil (Ecuador)

3 Servicio de Endocrinología. Hospital Abel Gilbert Pontón. Guayaquil (Ecuador)

Fecha de recepción: 28/01/2021 - Fecha de aceptación: 21/03/2022

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el impacto clínico de los umbrales de intervención basados en FRAX en mujeres ecuatorianas. Probar una combinación de umbrales de intervención fijo y específico de la edad para optimizar la selección de mujeres elegibles para intervención.

**Pacientes y métodos:** Estudio transversal. Se seleccionaron 2.283 mujeres de 60 a 94 años. Calculamos el riesgo de fracturas osteoporóticas principales y de cuello de fémur con el modelo FRAX ecuatoriano (versión 4.1), y calculamos la proporción de individuos elegibles para tratamiento y evaluación de la densidad mineral ósea aplicando los umbrales específicos de edad de 60 a 94 años y un umbral fijo a partir de 75 años.

**Resultados:** Aplicando los umbrales específicos de la edad, 2% de las mujeres calificaron para tratamiento y 73,7% para evaluación de la densidad mineral ósea. Según la edad, las mujeres elegibles para tratamiento fluctuaron entre 0,7 a 3,8% y las elegibles para evaluación de la densidad mineral ósea entre 58,3 al 80,5%.

Con el umbral fijo, 31% de las mujeres calificaron para tratamiento y 76,3% para evaluación de la densidad mineral ósea. Dependiendo de la edad, las mujeres potencialmente elegibles para tratamiento fluctuaron de 3,8 a 76,5%, y las elegibles para evaluación de la densidad mineral ósea entre 65,2 al 85,4%.

**Conclusiones:** La proporción de mujeres potencialmente elegible para el tratamiento, es baja comparada con países con riesgo alto de fracturas. Utilizar un umbral fijo a partir de los 75 años, optimiza la proporción de mujeres elegibles para tratamiento. En los países con riesgo de fractura bajo a moderado, con recursos limitados, un modelo híbrido puede ser más adecuado.

**Palabras clave:** FRAX, umbral de intervención, umbral híbrido, riesgo de fractura, Ecuador.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea comprometida que predispone a un mayor riesgo de fractura<sup>1</sup>. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis son un problema de salud importante y una carga económica y social significativa en todo el mundo. Se proyecta que para 2050, el 12,5% de las fracturas de cadera en todo el mundo ocurrirán en la región de América Latina y el Caribe<sup>2</sup>. En consecuencia, es muy importante reconocer y tratar a las personas que están en alto riesgo de fracturas, para lo cual se han desarrollado varias alternativas sencillas

y económicas para identificar y seleccionar a personas en riesgo que son candidatas a tratamiento y evaluación de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>3</sup>.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) recomienda la herramienta FRAX para su uso en pacientes con osteopenia para identificar a sujetos con alto riesgo de fractura osteoporótica que sean elegibles para intervención<sup>4</sup>. Por otra parte, el National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) recomienda la herramienta FRAX para identificar el riesgo de fractura específico de edad en cada país para elegir los candidatos a tratamiento y recomendar la medición de la DMO<sup>5</sup>.



Correspondencia: Enrique Lopez Gavilanez ([enrique\\_lopezg57@hotmail.com](mailto:enrique_lopezg57@hotmail.com))

La probabilidad de fractura difiere notablemente en diferentes regiones del mundo<sup>6</sup>, por esta razón, el modelo FRAX para un país (o etnia) determinado debe ser individualizado en función de la epidemiología de las fracturas y la esperanza de vida de la población<sup>7,8</sup>. Por lo tanto, es importante establecer umbrales de intervención (tratamiento y recomendación de medir DMO) adecuados para cada país o población<sup>9</sup>. En 2018 Clark y cols, dieron a conocer los umbrales de intervención y evaluación basados en FRAX para siete países en la región de América Latina: Argentina, Brasil, Chile Colombia, Ecuador, México y Venezuela<sup>10</sup>.

Un modelo FRAX para Ecuador se dio a conocer en 2012<sup>11,12</sup>, pero recientemente, el modelo ha sido revisado y modificado utilizando tasas de fractura y mortalidad más actuales<sup>13,14</sup>. En 2019 se dio a conocer los nuevos umbrales de evaluación y tratamiento específicos de edad para la población del Ecuador<sup>15</sup>.

Los umbrales de intervención específicos de la edad obtenidos según la estrategia de NOGG tienen el inconveniente que infraestiman el riesgo de fractura en edades más avanzadas y lo sobreestiman en edades más jóvenes<sup>16</sup>. Como medio de superar este inconveniente McCloskey, propuso la utilización de umbrales alternativos, que combinan los umbrales específicos de la edad hasta los 70 años y a partir de entonces un umbral fijo con una sola probabilidad de fractura en todos los grupos de edad<sup>16</sup>. Esta estrategia ha sido implementada también por otros autores que han declarado que el uso de umbrales híbridos podría ser adecuado en los países en los que la incidencia de fracturas de cadera es baja, como es el caso de algunos países de Oriente Medio, el sur de Europa y América Latina<sup>17-19</sup>.

En América Latina, hasta ahora no se ha determinado la eficacia clínica de estos umbrales para identificar los sujetos candidatos a la intervención en las respectivas poblaciones. En este estudio, realizamos un análisis de la eficacia con la que la probabilidad de fractura obtenida con el modelo FRAX ecuatoriano (sin DMO) identifica a las mujeres que serían candidatas para el tratamiento y evaluación de la DMO de acuerdo con el umbral de intervención específico de la edad. Adicionalmente ensayamos una combinación de umbrales de intervención específicos de la edad y fijo para optimizar la selección de mujeres elegibles para tratamiento y referencia para evaluación de la DMO.

## MÉTODOS

### Población

El presente estudio utilizó los datos de los participantes en la Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE)<sup>20</sup>. Esta encuesta es una muestra de probabilidad de hogares con al menos una persona de 60 años o más que residen en la región de los Andes y litoral del Ecuador continental (sólo el territorio insular y la Amazonía fueron excluidas debido a su menor densidad de población, 4,4%), por lo que es una muestra representativa de la población ecuatoriana. Los datos y la metodología de la encuesta (criterios de inclusión, exclusión, cálculo del tamaño muestral, métodos estadísticos), incluidos los manuales de operación, son de libre acceso y están a disposición del público en <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/encuesta-de-salud-bienestar-del-adulto-mayor/><sup>20</sup>.

Un total de 2.377 mujeres mayores de 60 años participaron en la encuesta nacional SABE. La información completa de las entrevistas estaba disponible para 2.283 mujeres.

Se utilizó un cuestionario estructurado para recoger información de todos los participantes y se utilizó para proporcionar variables de riesgo para el cálculo de las probabilidades de FRAX en ausencia de densidad mineral ósea (DMO).

La edad y el sexo fueron autorreportados. Se midió la altura en centímetros y el peso en kilogramos y se calculó el índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>). El estado de tabaquismo se clasificó como actual, anterior y nunca. El consumo medio de alcohol por semana durante los tres meses anteriores se clasificó como ninguno, un día o dos o más días por semana. Las fracturas de antebrazo y cadera en el transcurso del último año fueron autorreportados. En la encuesta SABE se preguntaba a los participantes: ¿Se ha caído en el último año?, ¿Sufrió una fractura al caerse?, ¿En el último año se fracturó la cadera?, ¿En el último año se fracturó la muñeca?, por lo que asumimos que se trataba de fracturas por fragilidad. Debido a que la encuesta SABE<sup>20</sup> no recoge datos sobre el uso a largo plazo de glucocorticoides o antecedentes familiares de fracturas, se introdujo una respuesta negativa ("no") en el cuestionario FRAX para ambos factores. Cada participante proporcionó consentimiento informado antes de su inclusión en la encuesta<sup>20</sup>. El uso de los datos de la encuesta SABE es de libre acceso y de acuerdo con la legislación local no se necesita autorización para utilizarlos siempre que se conserve el anonimato de los participantes. El comité de ética del hospital "Abel Gilbert Pontón" de Guayaquil, Ecuador, autorizó el protocolo y ejecución de este estudio.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático EPIDAT. Versión 4.2 [www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT].

### Umbrales de intervención

Para el establecimiento de los umbrales de intervención y evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) se utilizó la metodología adoptada por el Grupo nacional de guías de osteoporosis (NOGG) en las guías basadas en FRAX para el Reino Unido<sup>21</sup>.

El número de mujeres de 60 años o más que superó el umbral de intervención (y por lo tanto serían elegibles para el tratamiento) se calculó como un total y en intervalos de edad de 5 años utilizando las probabilidades FRAX (la DMO no se incluyó en el cálculo).

Dado que según la NOGG se considera que una fractura previa conlleva un riesgo suficiente para recomendar un tratamiento, el umbral de intervención en mujeres sin fractura previa se estableció en la probabilidad a los 10 años (específica de la edad) de sufrir una fractura osteoporótica principal (cadera, columna vertebral, antebrazo o húmero) equivalente a la de las mujeres con una fractura por fragilidad previa utilizando el modelo FRAX ecuatoriano (versión 4.1). El índice de masa corporal se fijó en 25 kg/m<sup>2</sup>.

### Umbrales de evaluación para recomendar medir la DMO

Se consideraron dos umbrales de evaluación para formular recomendaciones para la medición de la DMO<sup>21</sup>. Umbral de evaluación inferior (UEI): Nivel de probabilidad por debajo de la cual no se debe considerar ni el tratamiento ni una prueba de DMO. Umbral de evaluación superior (UES): Nivel de probabilidad por encima de la cual se puede recomendar el tratamiento independientemente de la DMO.

El umbral de evaluación inferior se estableció para excluir el requerimiento de medir la DMO en mujeres sin factores de riesgo clínicos como se indica en las guías europeas<sup>21</sup>. Se eligió un umbral superior para minimizar la probabilidad de que un individuo identificado de estar en una categoría de riesgo elevado (basándose únicamente en factores de riesgo clínicos), pudiera con la información adicional de la DMO ser reclasificado y pasar a la categoría de bajo riesgo. El umbral de evaluación superior se fijó en 1,2 veces el umbral de intervención<sup>21</sup>.

### Probabilidades de fractura

Las probabilidades en los próximos 10 años de sufrir una fractura osteoporótica principal (MOF) y una fractura de cadera se calcularon utilizando el modelo FRAX ecuatoriano (versión 4.1)<sup>15</sup>. No había confirmación de diagnóstico de osteoporosis secundaria y artritis reumatoidea (AR), por lo que estos datos se registraron como "NO", siguiendo las recomendaciones del cuestionario FRAX. Los cálculos no incluían la DMO. El límite de edad superior para el cálculo de la probabilidad con FRAX es de 90 años.

### Estrategia de evaluación

La estrategia para el establecimiento de los umbrales de intervención y medición de DMO siguió la metodología basada en FRAX, aprobada por la NOGG en el Reino Unido<sup>22</sup> y posteriormente recomendada por las guías europeas<sup>23</sup>.

Las mujeres con una fractura previa por fragilidad se consideran elegibles para el tratamiento sin necesidad de una evaluación adicional. En las mujeres sin fractura previa por fragilidad, la estrategia se basó en la evaluación de la probabilidad en los próximos 10 años de sufrir una MOF. Las mujeres con probabilidades por debajo del umbral de evaluación inferior no se consideraron elegibles para el tratamiento ni para evaluación de la DMO. Las mujeres con probabilidades por encima del umbral superior de evaluación se consideró que eran elegibles para el tratamiento. Las mujeres con probabilidades entre la límite superior e inferior del umbral de evaluación se remitirían para la medición de la DMO y la reevaluación del riesgo de fractura.

## RESULTADOS

Un total de 2.377 mujeres mayores de 60 años participaron en la encuesta SABE. 94 presentaron una fractura previa y fueron excluidas del análisis. La información completa de las entrevistas estaba disponible para 2.283 mujeres.

Las 2.283 mujeres (sin fracturas previas) presentaban una edad media 70,9 (7,9), y un índice de masa corporal (IMC) de 27,3 (7,8) kg/m<sup>2</sup>; 61 (26,7%) eran fumadoras actuales y 275 (12%) exfumadoras; 16 (0,7%) ingerían alcohol 2 o más días por semana.

### Umbrales

Los umbrales de intervención y evaluación específicos de la población ecuatoriana y la metodología de cómo se obtuvieron ha sido descrita en una publicación previa<sup>15</sup> y se presentan en la tabla 1 y figura 1.

El umbral de intervención en mujeres aumentó con la edad, desde una probabilidad de fractura osteoporótica principal a los 10 años de 1,8% a la edad de 60 años al 12% a la edad de 90 años (tabla 1).

En la tabla 1, figura 1 también se proporcionan los umbrales de evaluación superior e inferior específicos de edad para recomendar la medición de la DMO. A la edad

de 65 años, por ejemplo, no se recomendaría una prueba de DMO en un individuo con una probabilidad de fractura inferior al 1,3%. A la misma edad, se recomendaría una prueba de DMO con una probabilidad de fractura que se sitúe entre el 1,3 y el 3,12%. Se recomendaría el tratamiento sin el requisito de una prueba de DMO en individuos con una probabilidad de fractura que supere el 2,6%.

### Puntuación FRAX

La probabilidad media a 10 años de sufrir una MOF fue del 2,85 (2,3) pero osciló entre 0,92 (0,22) y 7,46 (1,25) dependiendo de la edad; y la probabilidad media a 10 años de una fractura de cadera fue del 1,21 (1,43), pero osciló entre 0,19 (0,15) y 4,25 (1,29) dependiendo de la edad.

### Impacto

#### *Umbrales de Intervención específicos de edad*

La proporción de mujeres elegibles para tratamiento fue menor a edades más altas (80 años y mayores) y, en promedio, el 2% de la población femenina de 60 años o más excedían el umbral de intervención y por lo tanto eran elegibles para tratamiento. Dependiendo de la edad, la proporción de mujeres potencialmente elegible para el tratamiento varió de 0,7 a 3,8%.

En promedio la proporción elegible para evaluación con DMO es de 73,7%, pero varió del 58,3 al 80,5% dependiendo de la edad.

El impacto de los umbrales de intervención y evaluación (específicos de la edad) se presenta en la tabla 2.

#### *Umbral de Intervención fijo (híbrido o alternativo)*

Debido a que el umbral de intervención específico de la edad sería demasiado alto para incluir a algunas personas de edad avanzada, elegimos además un umbral fijo, que se estableció en la probabilidad a 10 años de sufrir una MOF del 6,8% para la población de 75 años y mayores (tabla 2, figura 2).

La proporción de la población femenina de 75 años y mayores, elegibles para tratamiento fue más alta a edades más avanzadas y, en promedio 31,4 % de las mujeres de 75 años y más excedían el umbral de intervención y por lo tanto eran elegibles para tratamiento. Dependiendo de la edad la proporción de mujeres potencialmente elegible para el tratamiento varió de 3,8 a 76,5%. En promedio la proporción de mujeres elegible para evaluación de DMO es de 76,3%, pero varió del 65,2 al 85,4% dependiendo de la edad. El impacto de los umbrales de intervención y evaluación fijos se presentan en la tabla 2 y figura 3.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio establecemos la eficacia con la que los umbrales de intervención obtenidos con el modelo FRAX ecuatoriano (versión 4.1) permite cuantificar la proporción de sujetos elegibles para intervención en nuestra población. Además, ensayamos el uso de un umbral "fijo" (híbrido) a partir de los 75 años para optimizar la elección de tratamiento en las mujeres de edades avanzadas.

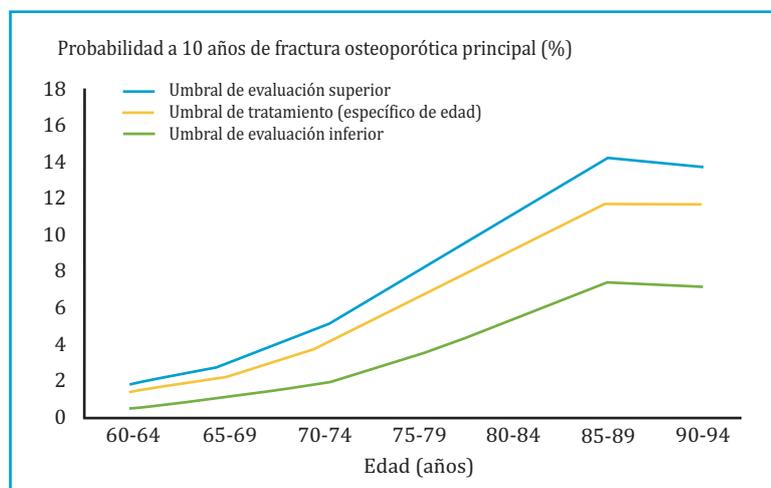
En una publicación previa describimos las probabilidades de fractura específicas de edad basadas en el modelo FRAX, así como los umbrales de tratamiento y evaluación de DMO para nuestro país<sup>15</sup>. Utilizamos el enfoque de los umbrales de intervención utilizados por NOGG en el Reino Unido<sup>5,19</sup>, pero aplicadas al modelo FRAX ecuatoriano<sup>15</sup>.

**Tabla 1. Umbrales de tratamiento y evaluación de DMO basados en el modelo FRAX\* ecuatoriano<sup>15</sup>**

Grupo de edad	Fracturas principales			Fracturas de cadera		
	Umbral de tratamiento	Umbral de evaluación inferior	Umbral de evaluación superior	Umbral de tratamiento	Umbral de evaluación inferior	Umbral de evaluación superior
50-54	1,2	0,6	1,4	0,2	0	0,2
55-59	1,4	0,6	1,7	0,2	0,1	0,2
60-64	1,8	0,8	2,1	0,4	0,1	0,48
65-69	2,6	1,3	3,1	0,7	0,3	0,8
70-74	4,3	2,2	5,16	1,3	0,6	1,56
75-79	6,8	3,7	8,16	2,4	1,3	2,9
80-84	9,5	5,7	11,1	4,0	2,6	4,8
85-89	12	7,6	14,4	5,9	3,8	7,0
90-94	12	7,3	14	5,6	3,6	6,7

DMO: densidad mineral ósea; \* Versión 4.1.

**Figura 1. Umbrales de intervención y evaluación de la DMO específicos de edad en el Ecuador. La línea amarilla representa el umbral de intervención (específico de la edad). Las líneas azul y verde representan los umbrales de evaluación superior e inferior<sup>15</sup>**



La instauración de umbrales de intervención varía sustancialmente en todo el mundo, con guías que utilizan umbrales fijos o específicos de la edad y, a veces, combinando un umbral de probabilidad con la DMO en el rango osteoporótico<sup>19,24,25</sup>.

La OMS sugiere que cada país determine sus propios umbrales de intervención en función de la epidemiología y características socioeconómicas propias<sup>26</sup>. Las guías clínicas internacionales también tienen en cuenta estas diferencias epidemiológicas; en consecuencia, las recomendaciones para el tratamiento difieren entre los países. La única herramienta que considera estas diferencias epidemiológicas entre los países es el FRAX, lo cual se ve reflejado en el cálculo de la probabilidad de riesgo de fractura<sup>8,28</sup>.

El umbral de intervención específico de la edad, desarrollado por NOGG<sup>22</sup>, se utiliza principalmente en el Reino

Unido y varía según la edad y el sexo, siendo más alto en las edades avanzadas<sup>27</sup> por lo que surgen desigualdades en el acceso al tratamiento especialmente en edades superiores a 70 años<sup>28</sup>. Un umbral alternativo que utiliza un modelo híbrido reduce esta disparidad<sup>19</sup>.

En una revisión sistemática, Kanis et al. describen los umbrales de intervención de varias poblaciones, y observan diferencias significativas entre países con distintos tratamientos y sistemas de reembolsos de costos de salud<sup>19</sup>. En el Reino Unido el umbral de intervención se sitúa globalmente en el 7%, aunque varía con la edad<sup>21</sup>. El umbral más elevado corresponde a EE. UU., donde se sitúa en 20% para una fractura principal y en 3% para una fractura del fémur<sup>19</sup>.

En países con tasas bajas de incidencia de fracturas de cadera se ha descrito umbrales de intervención más bajos en comparación con otros países como el Reino Unido, EE. UU. y Canadá<sup>6,17,29</sup>. Por ejemplo, en el Líbano, los umbrales de intervención específicos de edad (utilizando un enfoque similar al NOGG), fueron bajos, apenas superaron el 5% a los 65 años y menos del 10% hasta los 70 años en las mujeres.

A diferencia de países como EE. UU., Canadá, Japón, Australia y Reino Unido, en los que se utiliza umbrales de intervención fijos, en América Latina se evidenció que era mejor establecer umbrales de intervención específicos de edad para cada país<sup>10</sup>. Sin embargo, no se ha establecido el impacto o efecto de estos umbrales en la toma de decisiones sobre tratamiento y/o evaluación de la DMO en los países de América Latina.

En las últimas guías del Reino Unido<sup>22</sup>, el umbral de intervención hasta los 70 años se establece en un riesgo

Tabla 2. Mujeres potencialmente elegibles para tratamiento y evaluación de la DMO (sin fracturas)

Edad años	Umbral de tratamiento específico de la edad					Umbral de tratamiento fijo				
	N	Por encima del UT		Entre los UE		N	Por encima del UT		Entre los UE	
		n	%	n	%		n	%	n	%
60-64	595	4	0,7	479	80,5					
65-69	538	12	2,2	393	73,0					
70-74	458	12	2,6	344	75,1					
75-79	313	12	3,8	221	70,6	313	12	3,8	221	70,6
80-84	226	5	2,2	155	68,6	226	88	38,9	193	85,4
85-89	115	0	0	67	58,3	115	88	76,5	75	65,2
90-94	38	0	0	24	63,2	38	29	76,3	32	84,2
≥60	2.283		2		73,7					
≥75						692		31,4		76,3
	100%					30,31%				

UT: umbral de tratamiento; UE: umbral de evaluación DMO; DMO: densidad mineral ósea.

equivalente al asociado con una fractura previa, y a partir de los 70 años o más se aplican umbrales fijos. Así, la proporción de mujeres potencialmente elegibles para el tratamiento aumenta aproximadamente de 30 a 50% dependiendo de la edad<sup>16</sup>. En El Líbano, utilizando un enfoque similar al NOGG, la proporción de mujeres de entre 50 y 85 años que son elegibles para intervención variaron entre el 11 y el 18% en las mujeres sin fracturas previas<sup>17</sup>, y utilizando un modelo híbrido fijo, menos de 5% de las mujeres posmenopáusicas sin fracturas serían elegibles para tratamiento a los 65 años, y a partir de entonces entre el 13 y el 17%<sup>17</sup>. En un estudio basado en la población en Turquía, aproximadamente el 13,6% de la población femenina de 50 años o más sin una fractura previa sería elegible para el tratamiento<sup>30</sup>.

En los países de América Latina que poseen FRAX, los umbrales de intervención oscilan entre 1,2% (Ecuador) y 27% (Argentina)<sup>10</sup> dependiendo de la edad, siendo en general más bajos que en los países desarrollados. Así, por ejemplo, en los 5 principales países de la Unión Europea (Reino Unido, España, Italia, Francia, y Alemania), oscilan entre 6,3 y 32,5% dependiendo de la edad<sup>19</sup>.

En el presente estudio, los umbrales de intervención específicos de edad fueron bajos, desde 1,8% a los 60 años a menos de 5% a los 74 años. A partir de los 75 años los umbrales de intervención aumentaron de 6,8 a 12% dependiendo de la edad. Estos resultados

Figura 2. Umbrales híbridos de tratamiento y evaluación de la DMO. La línea amarilla representa el umbral de tratamiento. Las líneas azul y verde representan los umbrales de evaluación superior e inferior

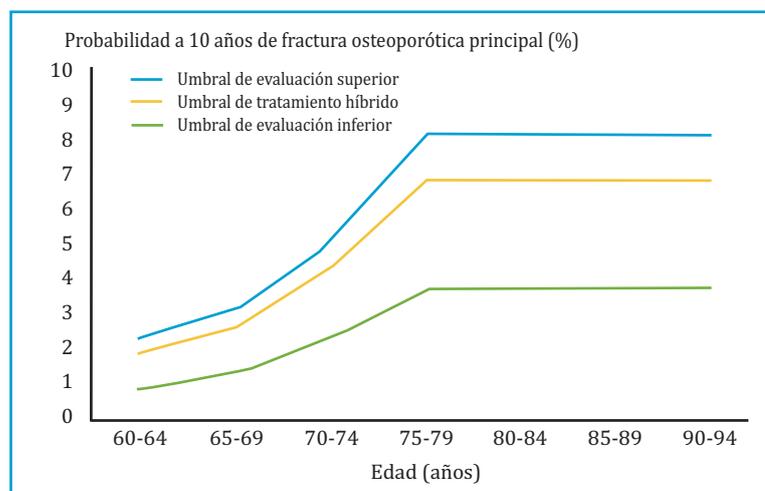
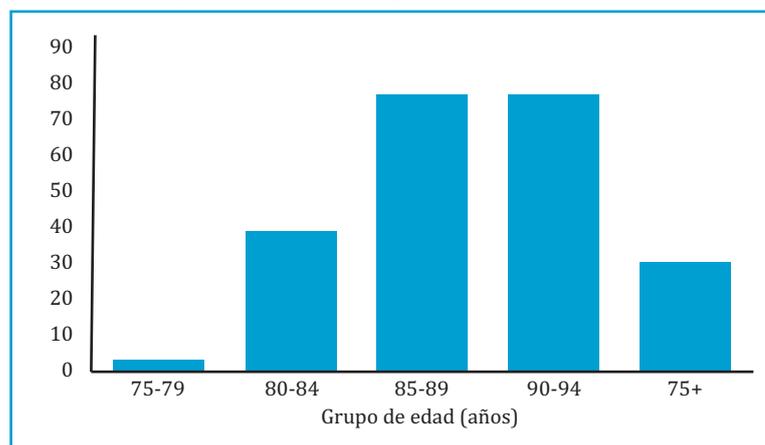


Figura 3. Proporción de mujeres dentro de cada grupo de edad que se recomendaría para tratamiento según los umbrales fijos



reflejan las bajas tasas de incidencia ajustadas por edad de fracturas de cadera en el Ecuador en comparación con los 5 principales países de la Unión Europea<sup>6</sup>. La proporción de mujeres entre 60 y 94 años que superan los umbrales específicos de edad y por lo tanto son elegibles para tratamiento es 1,96%, pero variaron entre el 0,67 y el 3,83% dependiendo de la edad. A edades menores (60 a 74 años) el FRAX sobreestima el número de mujeres elegibles para tratamiento (n=28) y en las de mayor edad la infraestima (n=17).

Se ha planteado algunas inquietudes con respecto al uso de umbrales fijos y específicos de la edad: con la guía NOGG se puede sobretratar a pacientes jóvenes con riesgo muy bajo (<10%) y subtratar a los ancianos<sup>27,34</sup>, mientras que la guía NOF trata a la mayoría de los ancianos con una mayor utilización de recursos<sup>18</sup>.

Los umbrales híbridos, se han utilizado en algunos países<sup>16,17,31-35</sup>. En 2015, en Reino Unido se evaluó un modelo híbrido que utilizaba un umbral específico de la edad hasta los 70 años y un umbral fijo de 20% a partir de entonces, lo que permitía elegir para tratamiento a una proporción más alta de mujeres de edad avanzada, en comparación con el modelo NOGG anterior<sup>16</sup>.

En El Líbano, la aplicación de un modelo híbrido, un umbral fijo (10%) hasta los 70 años y a partir de entonces un umbral específico de la edad, evita el tratamiento farmacológico en una gran proporción de sujetos más jóvenes con bajo riesgo de fractura y lo dirige a personas de edad avanzada en alto riesgo<sup>17</sup>.

La utilidad del modelo híbrido se ha sugerido como potencialmente adecuado para los países con bajas tasas de fracturas, como en Oriente Medio, el sur de Europa y América Latina<sup>17,18</sup>. Por ejemplo, recientemente en un gran ensayo clínico realizado en países de América Latina, la baja incidencia de fracturas no podía explicarse exclusivamente por niveles bajos de la DMO, sino que estaba en concordancia con las puntuaciones basales bajas de FRAX<sup>36,37</sup>.

Ecuador es un país de bajo riesgo de fractura<sup>13</sup> similar a Brasil, Colombia, Chile y Venezuela en América Latina<sup>37,38</sup>. La baja incidencia de fractura se refleja en las bajas probabilidades de fractura a los 10 años calculadas con FRAX descritas en el presente manuscrito. Efectivamente, como podemos advertir los umbrales de intervención son más altos en los 5 principales países de la Unión Europea (España, Francia, Italia, Alemania y Reino Unido) en los que la incidencia de fracturas de cadera es más alta<sup>19</sup>, comparados con los países con menor incidencia de fracturas de cadera<sup>6,13</sup>.

El concepto de umbral de intervención híbrido propuesto en este estudio es similar a la aplicación del umbral de intervención híbrido en Reino Unido. Sin embargo, en el presente estudio, encontramos que un umbral de intervención fijo era más adecuado para participantes mayores de 75 años, en lugar de 70 años. Este hecho es consistente con la sugerencia de Kanis de que "los umbrales de fractura deben ser adaptados individualmente sobre una base de país por país"<sup>19</sup>.

En la encuesta SABE<sup>20</sup>, el 70% de las mujeres son menores de 75 años y el 30% tienen 75 y más años, por lo que la decisión de elegir un nuevo umbral de intervención fijo tuvo como objetivo capturar a la mayoría de las mujeres de 75 años y mayores<sup>16</sup>. En nuestro análisis, los umbrales específicos de la edad fueron muy altos a partir de los 75 años y la mayoría de los pacientes no pudieron alcanzarlos. La aplicación de un umbral

específico de la edad similar al de NOGG hasta los 74 años, y un umbral fijo del 6,8% desde los 75 años, evita la recomendación del tratamiento farmacológico en mujeres más jóvenes en bajo riesgo, y los direcciona a favor de las mujeres en alto riesgo. En consecuencia, se decidió que los umbrales de intervención y evaluación seguirían siendo idénticos a los de la estrategia NOGG hasta los 75 años, pero a partir de entonces se mantendría un umbral constante para edades más avanzadas (es decir, el umbral a los 75 años se aplicó a las edades más avanzadas)<sup>16</sup>.

La guía NOGG, establece unos umbrales basados en probabilidades FRAX sin DMO para seleccionar pacientes candidatos a medir la DMO<sup>39</sup>, un umbral de evaluación superior y un umbral de evaluación inferior. Aquellos con valores de probabilidad intermedios son referidos para evaluación de la DMO. En general, el uso de los umbrales NOGG identificaría entre el 6 y el 20 por ciento de las mujeres como elegibles para la medición de DMO, dependiendo de la edad<sup>23</sup>.

Utilizando los umbrales específicos de la edad, la mujer ecuatoriana de 60 años y mayores no requiere medición de la DMO si su probabilidad de tener una MOF a 10 años es inferior al 0,8%. Se debe recomendar el tratamiento (sin mediciones de DMO) si su probabilidad de tener una MOF a 10 años es superior al 1,8%. Finalmente, si este riesgo es del 0,8 al 2,6%, se requiere una medición adicional de la DMO y la reevaluación del riesgo de fractura. Con este enfoque, el 58,3 a 80,5% (dependiendo de la edad) de las mujeres ecuatorianas son elegibles para medición de la DMO. En el caso de utilizar el umbral alternativo a partir de los 75 años, resulta que 65,2 a 85,4% son elegibles para medición de la DMO.

Los valores bajos de los umbrales de intervención en diferentes países en vías de desarrollo, comparados con los países desarrollados del hemisferio norte podrían ser explicados por la baja incidencia de fracturas de cadera encontradas entre los primeros<sup>6</sup>. En una revisión sistemática de la incidencia de fracturas de cadera a nivel mundial, los 5 principales países de la Unión Europea (Reino Unido, Francia, Italia, Alemania y España) y los EE. UU., se encuentran en el rango de riesgo alto de fracturas según la clasificación de Kanis<sup>38</sup>. Al comparar las probabilidades de fractura FRAX (umbrales de intervención) de estos países, se puede observar que en todos son superiores a 15% (riesgo elevado)<sup>5</sup> que la de 7 países en América Latina que poseen un modelo FRAX (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Venezuela) con menor incidencia de fracturas de cadera. En efecto, las probabilidades a 10 años de MOF en 4 de ellos es <10% y en otros 2 es <15% (México y Chile), siendo Argentina la única excepción con >15%<sup>10,13,38</sup>.

Esto se ha descrito también en países de otras regiones, por ejemplo, en el Líbano y Turquía en los que los resultados<sup>17</sup> reflejan las bajas tasas de incidencia de fracturas en comparación con otros países como Reino Unido, EE. UU., y Canadá<sup>29,40</sup>. Esta consideración podría ser aplicable a otros países de Oriente Medio, con tasas de incidencia de fracturas igualmente bajas<sup>17</sup>.

Hay que considerar algunas limitaciones del presente estudio. En primer lugar, aunque la encuesta fue grande y representativa de la población ecuatoriana, hubo pocas mujeres entrevistadas en los grupos de edad avanzada (17%) lo que podría perjudicar la exactitud de

nuestras estimaciones y por lo tanto el número de mujeres elegibles para el tratamiento.

La DMO no se midió en la encuesta, lo que habría permitido mejorar la estimación del riesgo de fractura, pero esto no era factible en el contexto del estudio. Sin embargo, la probabilidad de fractura calculada con y sin DMO es la misma siempre que la población estudiada sea verdaderamente representativa de la población en general<sup>16</sup>. Las fracturas fueron auto-reportadas, y no fueron confirmadas por radiología, lo cual podría constituir un sesgo de memoria en la información recogida. La encuesta SABE<sup>20</sup> solo incluye mujeres de 60 años y mayores, por lo que no abarcamos las probabilidades de riesgo de fractura en personas de edades más jóvenes (40-59 años).

No podemos validar las estimaciones derivadas de FRAX con datos prospectivos de cohortes ecuatorianas en este momento. Sin embargo, una revisión sistemática de las herramientas de predicción del riesgo de fracturas subrayó que el algoritmo FRAX tenía el mayor número de estudios validados externamente e independientes, utilizando cohortes occidentales y asiáticas<sup>19</sup>. Una com-

paración de las guías basadas en FRAX utilizando cohortes prospectivas solo se ha implementado en unos pocos países<sup>27</sup>.

En conclusión, el presente estudio demuestra que es posible aplicar estrategias de evaluación basadas en FRAX utilizando los mismos principios que se han aplicado en las guías de otros lugares, pero adaptados a la epidemiología del Ecuador.

La estrategia utilizada nos ha permitido por primera vez conocer la proporción de la población femenina con un alto riesgo de fractura y por lo tanto elegibles para tratamiento según los distintos umbrales específicos de edad y un umbral alternativo para los individuos de mayor edad. Es de esperar que la aplicación de estos umbrales evite el tratamiento innecesario de las personas con bajo riesgo de fractura y direccionen los tratamientos a las personas con alto riesgo.

Aunque ningún modelo puede ajustarse universalmente al perfil y a las necesidades de todos los países, en los países con riesgo de fractura bajo a moderado, y con recursos limitados, un modelo híbrido puede ser el más adecuado.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
2. Cooper C, Campion G, Melton L.J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992;2(6): 285-289.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002;30:251-8.
4. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int.* 2008;19:383-384.
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24: 23-57.
6. Kanis, J. A., Odén, A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Wahl, D. A., Cooper, C., & IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-2256. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>.
7. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1237-44.
8. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44:734-43.
9. Lekamwasam S. The diversity of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)-based intervention thresholds in Asia. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2019;5:104-108.
10. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbin C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, Campusano C, Orces CH, Riera G, Johansson H, Kanis JA. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29:707-715.
11. Orces CH. Epidemiology of hip fractures in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(5):438-42.
12. United Nations (2010) Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: [http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/panel\\_indicators.htm](http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/panel_indicators.htm). Accessed Nov 2019.
13. López Gavilanez E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Ríofrío J, Segale Bajaña A. Osteoporotic hip fractures in older adults in Ecuador 2016. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10(2):63-70.
14. United Nations (2015) World Population Prospects 2015. Available at <https://esa.un.org/unpd/wpp/Accessed Jan 17, 2019>.
15. Lopez Gavilanez E, Johansson H, McCloskey E, Harvey N. C, Segale Bajana A, Marriott Blum D, et al. Assessing the risk of osteoporotic fractures: the Ecuadorian FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):93. doi: 10.1007/s11657-019-0644-8.
16. McCloskey E, Kanis J. A, Johansson H, Harvey N, Odén A, Cooper A, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds-an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26:2091-2099.
17. Chakhtoura M, Leslie WD, McClung M, Cheung AM, Fuleihan GE. The FRAX-based Lebanese osteoporosis treatment guidelines: rationale for a hybrid model. *Osteoporos Int.* 2017;28: 127e37.
18. Goldshtein I, Ish-Shalom S, Leshno M. Impact of FRAX-based osteoporosis intervention using real world data. *Bone* 2017;103:318-324. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.027
19. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, & Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: a report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11:25. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/encuesta-de-salud-bienestar-del-adulto-mayor/> [accessed December 20, 2019].
20. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, & National Osteoporosis Guideline Group et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-1408.
21. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittos N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
23. Curtis E. M, Moon R. J, Harvey N. C, & Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone* 2017;104:29-38. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.024.
24. Liu J, Curtis E.M, Cooper C, Harvey N.C. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2019;42: 1149-1164.
25. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report, WHO Collaborating Centre for metabolic Bone Disease, University of Sheffield, UK. Available at <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
26. Bolland M.J, Grey A. Disparate outcomes from applying U.K. and U.S. osteoporosis treatment guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(4):1856-1860.
27. Kyriakos G, Vidal-Casariessgo A, Quiles-Sánchez L. V, Urosa-Maggi J. A, Calleja-Fernández A, Hernández-Moreno A, et al. Osteoporosis management in a real clinical setting: heterogeneity in intervention approach and discrepancy in treatment rates when compared with the NOGG and NOF guidelines. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2016;124 (8):466-473. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107671>.
28. Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, El-Hajj Fuleihan G. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(6):338-351.
29. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Sari-dogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA. Turkish osteoporosis society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7: 229-235. doi: 10.1007/s11657-012-0101-4.
30. Liu SY, Huang M, Chen R, Ding N, Liu H, Xie ZJ, et al. Comparison of strategies for setting intervention thresholds for Chinese postmenopausal women using the FRAX model. *Endocrine* 2019;65:200-206. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01951-8>.
31. Wang Y, Yu S, Hsu C, Tsai C, Cheng T. Underestimated fracture risk in postmenopausal women-application of the hybrid intervention threshold. *Osteoporos Int.* 2020;31(3):475-483. doi: 10.1007/s00198-019-05201-5.
32. Hsu CY, Wu CH, Yu SF, Su YJ, Chiu WC, Chen YC, et al. Novel algorithm generating strategy to identify high fracture risk population using a hybrid intervention threshold. *J Bone Miner Metab* 2020;38(2):213-221. doi: 10.1007/s00774-019-01046-4.
33. Lekamwasam S, Chandran M, Subasinghe S. Revised FRAX-based intervention thresholds for the management of osteoporosis among postmenopausal women in Sri Lanka. *Arch Osteoporos.* 2019;14:33.
34. Gladkova E.N, Lesnyak O.M, Anoshenkova O.N, Tavliuev V.A, Belova K.Y, Belousova I.B, et al. Application of FRAX for the development of specific intervention thresholds in osteoporosis treatment in russian Federation. *Osteopor Int.* 2019;28(Suppl 1):581. P871.
35. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, Wu J. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375 (16):1532-1543.
36. Zerbin CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2015;10:224.
37. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl D, Cyrus Cooper C on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-2256.
38. National Osteoporosis Guideline Group [accessed December 2019]. Available in: <http://www.shef.ac.uk/NOGG/downloads.html>.
39. Sibai A, Nasser W, Ammar W, Khalife M, Harb H, El-Hajj Fuleihan G. Hip fracture incidence in Lebanon: a national registry-based study with reference to standardized rates worldwide. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2499-2506.

# Cambios en la masa ósea en una población infantil con diabetes mellitus tipo 1. Estudio longitudinal

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200004>

Vázquez Gámez MA<sup>1</sup>, Bocio Nuñez J<sup>2</sup>, Bermudez de la Vega JA<sup>3</sup>, Bernal Cerrato S<sup>3</sup>, Giner García M<sup>1</sup>, Miranda García MJ<sup>4</sup>, Hernandez Cruz B<sup>5</sup>, Olmo-Montes J<sup>4</sup>, Barrera Barrera J<sup>4</sup>, Montoya García MJ<sup>1</sup>

1 Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

2 FISEVI. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

3 Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

4 Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

5 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 30/09/2021 - Fecha de aceptación: 07/02/2022

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar, a lo largo de un seguimiento de 79,2 meses, el comportamiento de la densidad mineral ósea (DMO) determinada mediante Densitometría Axial Computarizada (DXA), la densidad mineral ósea volumétrica (DMOvol) y su relación con los datos antropométricos, junto con los parámetros relativos al metabolismo óseo (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, parathormona (PTH) y vitamina D (25-OH-D3)) en una población infantil con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) sin complicaciones microvasculares y un grupo control de referencia de similares características.

**Material y métodos:** Inicialmente, se realizó un estudio transversal en 40 niños diabéticos (edad media 9,4±2,8 años) y 108 controles (9,3±1,5 años) para valorar las posibles diferencias entre ambas poblaciones. 26 pacientes del grupo diabético inicial, fueron reevaluados tras 79,2 meses de seguimiento.

**Resultados:** Se observó que, al inicio, la masa ósea fue similar en los diabéticos y controles. Después del seguimiento, la DMO de los niños diabéticos era muy inferior a la esperada en población infantil no diabética.

El peso, la altura y el Índice de Masa Corporal (IMC) siguieron el mismo patrón que la DMO. Los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D, aunque en rango de normalidad, fueron más bajos que en los controles. La fosfatasa alcalina no se incrementó en el periodo puberal.

**Conclusiones:** El presente estudio demuestra que los niños y adolescentes con un diagnóstico reciente de DM1 tienen una DMO normal. Sin embargo, con el paso del tiempo, y sobre todo durante la adolescencia, muestran una menor ganancia de masa ósea y alteraciones en los parámetros de recambio óseo.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 1, infancia, densidad mineral ósea, recambio óseo, estudio longitudinal.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha relacionado con una menor masa ósea desde hace más de 30 años<sup>1,2</sup>, aunque los datos existentes en niños y adolescentes son contradictorios<sup>3-8</sup>. Los resultados publicados sobre la evolución de la masa ósea en la población diabética adulta, muestran una menor DMO en los diabéticos tipo 1 que persiste en el tiempo y un mayor riesgo de fracturas<sup>9-11</sup>. Sin embargo, en la población pediátrica con DM1 los estudios longitudinales son muy limitados y con resultados discrepantes. Algunos autores encuentran una reducción de la DMO durante el seguimiento<sup>6,12,13</sup>, mientras que otros no observan cambios a largo plazo<sup>14,15</sup>. Estos resultados discrepantes pueden deberse a múltiples variables tales como la duración del seguimiento, casi siempre demasiado corto; las distintas edades y variables

antropométricas, o los diferentes estadios puberales de la población diabética incluida en los estudios<sup>11-14</sup>.

Mucho más escasas son las publicaciones que evalúan longitudinalmente la DMO en niños con DM1 a largo plazo, relacionándolo además, con los distintos parámetros de metabolismo y remodelado óseo, así como con el grado de control de la diabetes<sup>11,16</sup>.

Por ello, el objetivo de este estudio ha sido comparar la DMO de niños y adolescentes diabéticos tipo 1, con un grupo control de similares características antropométricas y realizar un seguimiento de esta población a largo plazo, relacionando los cambios en la densidad mineral ósea con datos antropométricos, grado de control metabólico, parámetros analíticos relacionados con el metabolismo del calcio, niveles séricos de parathormona y vitamina D.



Correspondencia: Jesus Bocio-Nuñez (jesus.bocio@gmail.com)

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este estudio incluye 2 fases. La primera, consistió en un estudio transversal en el que se comparó la masa ósea entre niños controles y diabéticos tipo 1, mientras que en la segunda fase se realizó un estudio longitudinal observacional de esta población, reevaluándola tras un largo periodo de tiempo (media: 79,2 meses).

### Sujetos del estudio

Los niños diabéticos incluidos en el estudio, fueron 40 (17♂/23♀) con edades comprendidas entre los 3,3 y los 16,7 años al inicio del estudio, con una duración de la enfermedad de  $4,04 \pm 2,8$  años ( $9,4 \pm 2,8$  años) y sin complicaciones microvasculares evidentes. El 70% de la población diabética estudiada se encontraba en el estadio I de Tanner, el 10% en el estadio II, otro 10% en el estadio III, el 7,5% en el estadio IV y el 2,5% en el estadio V de desarrollo puberal. Todos ellos procedían de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario "Virgen de Macarena" de Sevilla. Los 109 controles (55♂/54♀) (edad media:  $9,32 \pm 1,6$  años) con un rango de edad de 6,1 a 16,9 años, fueron incluidos por edad, sexo y etapa puberal, similares al grupo de estudio.

En la segunda fase de la investigación, 26 de los 40 pacientes diabéticos (13♂/13♀) estudiados inicialmente, (65%) fueron reevaluados tras un seguimiento medio de 79,2 meses, cuando su edad media era de  $15,88 \pm 2,9$  años y la evolución media de la enfermedad de  $10,61 \pm 3,0$  años (rango 5-18). Después de este periodo de seguimiento, estos pacientes no mostraron complicaciones secundarias a su enfermedad de base. En este momento del estudio, el 73,1% de los pacientes estaban en el estadio V de Tanner, el 11,5% en el estadio IV, el 3,8% en los estadios II y III respectivamente y el 7% se encontraba en el estadio I de desarrollo puberal.

Los 14 pacientes restantes incluidos en el estudio inicial no pudieron ser localizados debido a cambios en su domicilio y/o área sanitaria asignada.

Los resultados obtenidos en el estudio longitudinal se compararon con una población control de referencia de 234 niños, apareados por edad, sexo y etapa puberal con los casos, en los que se valoró la DMO en el mismo periodo de tiempo que la población diabética.

### Masa ósea

En todos los participantes del estudio, tanto los incluidos en la fase 1 como en la 2, se evaluaron la DMO areal, la densidad volumétrica (DMOvol), los parámetros antropométricos (edad, peso y talla), el estadio puberal, la edad menárquica de las niñas, los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y 25-OH-D3. En la población diabética se recogieron los valores medios de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (obtenidos en base a todas las determinaciones de HbA1c desde el diagnóstico inicial), número de años de la enfermedad, existencia de complicaciones y pauta de insulina administrada, expresada en UI/Kg/día.

El peso y la talla se obtuvieron mediante una báscula de plataforma y un estadiómetro Atlántida S-11 (Año Sayol S.A. Barcelona). El índice de masa corporal se calculó como  $\text{peso}/\text{talla}^2$  ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

La DMO se midió mediante DXA (Hologic-QDR-1000) en la columna lumbar vertebral (L2-L4). La medición de la DMO, se realizó con el mismo densitómetro en ambas fases del estudio. Se utilizó la puntuación Z de la pobla-

ción control como referencia de la densidad mineral ósea. El coeficiente de variación (CV) del DXA fue del 0,5% "in vitro" (fantasma) y el CV "in vivo" del 1,4%.

Para evitar como factor de confusión el tamaño variable de las vértebras en una población en crecimiento, se determinó la DMOvol, siguiendo la fórmula descrita por Kroger y cols.<sup>17</sup>.

### Parámetros analíticos y de remodelado óseo

Las muestras de sangre para las diferentes determinaciones séricas se tomaron en condiciones de ayuno, utilizando las mismas técnicas de medición en ambas fases del estudio. Los parámetros bioquímicos (calcio, fósforo, y niveles de fosfatasa alcalina), se determinaron mediante autoanalizador.

El grado de control metabólico se evaluó determinando los niveles de HbA1c mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), donde el nivel medio se obtuvo en base a todas las determinaciones realizadas desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio (mínimo 3 determinaciones por paciente y año). Se consideró buen control metabólico cuando los valores medios de HbA1c, eran inferiores al 7%; de control moderado cuando oscilaban entre el 7 y el 8,5% y de mal control metabólico cuando las cifras de HbA1c eran superiores al 8,5%.

La parathormona (PTH) se midió por inmunometría de quimioluminiscencia. La determinación se realizó mediante un análisis fotométrico con un autoanalizador DEP (Dipresa) IMMULITE de 2ª generación. Su rango de normalidad se consideró entre 15-80 pgr/ml.

La 25-OH-D3 sérica se cuantificó por R.I.A. (Nichols Institute Diagnostics USA), previa separación de los metabolitos de la vitamina D. La totalidad de las muestras fueron recogidas en el mismo período estival para así evitar sesgos.

Todos los padres de los pacientes fueron informados de la finalidad del trabajo y se obtuvo previamente su consentimiento. Asimismo, se obtuvo la aprobación del Comité Ético del Centro.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). El tratamiento estadístico se realizó mediante el paquete estadístico "(SPSS) 22.0". Para comparar las medias entre los grupos estudiados, se aplicó la prueba T-Student para los datos apareados y los datos independientes cuando seguían una distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó con las variables que no mostraban una distribución normal. La densidad mineral ósea, el peso, la altura y el IMC se expresan en valores absolutos. En el estudio longitudinal los valores de referencia de peso, talla e IMC se han expresado como Z-score (valor de DMO, peso, talla e IMC de los pacientes- valores medios del grupo control/DE), para evaluar los cambios que se producen en el tiempo. La relación entre la DMO (expresada en Z-score) y el resto de parámetros estudiados, se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de aquellas variables que seguían una distribución normal; en el caso contrario, el coeficiente de correlación utilizado fue el de Spearman. Los factores de confusión se identificaron mediante un análisis multivariante y, en la segunda parte del estudio, mediante una prueba de medidas repetidas. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron niveles de significación estadística.

## RESULTADOS

Los datos antropométricos y los parámetros bioquímicos basales de los grupos estudiados se incluyen en la tabla 1.

No hemos observado diferencias significativas en la masa ósea entre los DM1 y los controles, ni globalmente, ni al compararlos por sexo. Tampoco hubo diferencias significativas de peso y talla entre pacientes y controles, aunque el IMC fue menor en los niños diabéticos. El 70% de los niños incluidos en esta primera parte del estudio estaban en el estadio I de Tanner.

El calcio sérico fue significativamente más alto en la población diabética. El fósforo no mostró diferencias entre ambas poblaciones. Los niveles circulantes de 25-OH-D3, PTH y fosfatasa alcalina (FA), aunque estaban dentro del rango de normalidad, eran significativamente más bajos en la población diabética que en el grupo control (tabla 1).

La correlación positiva entre DMO y fosfatasa alcalina presente en el grupo de control ( $r=0,198$   $p=0,04$ ), no se observa en el grupo diabético.

En los niños con DM1, los niveles séricos de HbA1c fueron del  $8,5\pm 1,4\%$  y la duración media de la enfermedad de  $4,04\pm 2,8$  años. No encontramos ninguna relación entre la DMO, el grado de control metabólico (HbA1c) y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los datos antropométricos, bioquímicos y de DMO de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal (basal y tras 79,2 meses) se muestran en la tabla 2.

Al final del estudio, en los diabéticos, la masa ósea había aumentado de forma significativa en valores absolutos (de  $0,715\pm 0,13$   $\text{gHA}/\text{cm}^2$  a  $0,940\pm 0,12$   $\text{HA}/\text{cm}^2$ ;  $p=0,000$ ), como era de esperar en una etapa de pleno crecimiento. Sin embargo, los valores de DMO (expresados en Z-score) fueron significativamente inferiores a los encontrados en la primera fase del estudio ( $0,537\pm 1,12$  Z-score vs.  $-0,116\pm 1,03$  Z-score;  $p=0,001$ ), lo que implica que la ganancia de masa ósea fue muy inferior a la esperada para su edad y género (figura 1).

La DMOvol mostró el mismo comportamiento que la DMO areal, correlacionándose claramente con ésta a nivel L2-L4 ( $r=0,835$ )  $p=0,001$ .

Al inicio del seguimiento, 6 de los 26 pacientes presentaban valores de DMO negativos (expresados en Z-score), incluso en tres de ellos, los valores eran inferiores a -1DE. Al final del estudio, fueron 14 pacientes los que presentaban una DMO por debajo de los valores esperados para su edad y género, duplicándose el número de ellos con -1DE. Sólo 4 diabéticos mostraron un aumento de masa ósea acorde con el periodo de apo-

**Tabla 1. Datos antropométricos y parámetros bioquímicos y de densidad mineral ósea de pacientes con diabetes mellitus-1 y controles**

	Diabéticos N=40 X±DE*	Controles N=10 X±DE*	P#
Edad (años)	9,3±1,5	9,4±2,8	NS
Peso (Kg)	33,7±11,0	35,6±10,7	NS
Talla (cm)	133,7±16,3	133,6±10,0	NS
IMC** (Kg/m <sup>2</sup> )	18,3±3,0	19,5±3,8	P=0,05
DMO** (gHA/cm <sup>2</sup> )	0,761±0,1	0,756±0,9	NS
Z-score (SD)	0,059±0,15	0,0±0,0	NS
Calcio (mg/dl)	9,6±1,6	9,0±0,35	P=0,000
Fósforo (mg/dl)	4,8±1,0	4,6±0,42	NS
Fosfatasa alcalina (U/L)	288,0±97,3	492,5±159,4	P=0,000
PTH** (pg/ml)	24,4±12,7	30,7±13,6	P=0,01
25-OH-D** (ng/ml)	27,5±16,5	40,2±9,9	P=0,000

\*X±DE: media ± desviación estándar; #: significación estadística  $p<0,05$ ; \*\*IMC: Índice de Masa Corporal; DMO: Densidad Mineral Ósea; PTH: parathormona; 25-OH-D: vitamina D.

**Tabla 2. Datos antropométricos y bioquímicos de la población diabética, basales y tras casi 7 años de seguimiento**

	N=26	Basal X±DE*	Tras 79,2 meses X±DE*	P#
Edad (años)	9,23±3,3		15,88±2,9	0,000
Peso (Kg) (Z-score)	0,836±0,89		0,187±0,90	0,002
Talla (cm) (Z-score)	0,629±0,87		-1,092±1,40	0,000
IMC** (%) (Z-score)	0,63±1,3		0,47±1,0	0,000
DMO** (gHA/cm <sup>2</sup> )	0,715±0,13		0,940±0,12	0,000
Z-score (SD)	0,537±1,1		-0,116±1,0	0,001
HbA1c (%)	8,8±1,3		9,3±1,9	NS
BMDA (gr/cm <sup>3</sup> )	0,138±0,15		0,149±0,14	0,000
Calcio (mg/dl)	9,9±0,3		9,6±0,1	0,01
Fosfatasa alcalina (U/L)	299,5±99,3		269,8±151,9	NS
PTH** (pg/ml)	27,3±12,4		19,8±7,7	NS
25-OH-D** (ng/ml)	27,9±18,1		40,4±17,4	0,02

\*X±DE: media ± desviación estándar; #: significación estadística  $p<0,05$ ; \*\*IMC: Índice de Masa Corporal; DMO: Densidad Mineral Ósea; DMOA: Densidad Mineral Ósea Areal; PTH: parathormona; 25-OH-D: vitamina D.

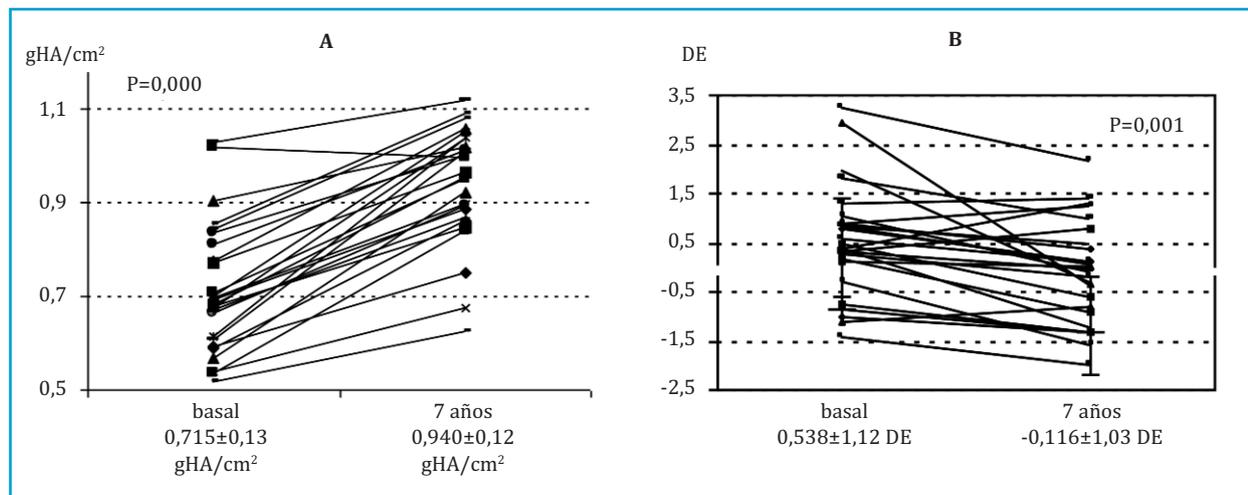
sición de masa ósea esperado para una población adolescente en etapa de crecimiento.

No exploramos la influencia de las etapas puberales sobre la DMO, ya que la mayor parte de los casos (19 de los 26), se encontraban en el último estadio de Tanner, y el resto de los pacientes se distribuían en las restantes etapas, siendo el grupo bastante homogéneo.

El análisis por género mostró resultados comparables, con una menor ganancia de DMO no significativa en las adolescentes.

Los niveles medios de HbA1c tras el seguimiento fueron de  $9,31\pm 1,98\%$  con un rango de 6,4-14,4%. Ninguno de nuestros pacientes presentaba un buen control metabólico; 12 de ellos tenían un control moderado y 14 estaban mal controlados. No hemos observado ninguna relación entre los cambios en la masa ósea y el grado de control metabólico o la duración de la enfermedad.

**Figura 1. Cambios de densidad mineral ósea tras 79,2 meses de seguimiento expresados en valores absolutos (A) y en Z-score (B)**



El mismo comportamiento que mostró la masa ósea se observó al evaluar el peso, la talla y el IMC; aunque estos parámetros aumentaron significativamente en valores absolutos, los pacientes diabéticos presentaban valores de IMC expresados en Z-score, significativamente inferiores a los encontrados al inicio del estudio (tabla 2).

En la fase 2 de la investigación, los niveles de calcio disminuyeron y los de vitamina D fueron significativamente superiores a los basales en la población diabética (tabla 2).

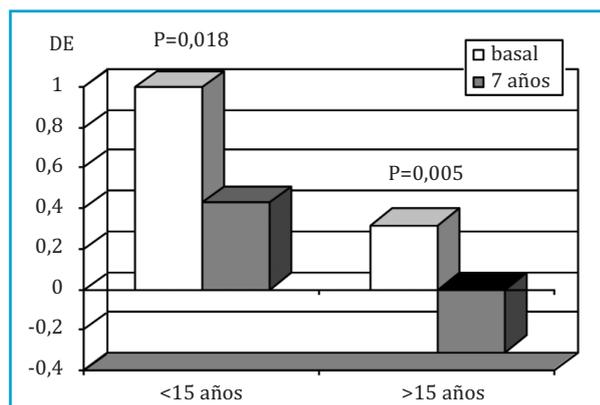
Los cambios producidos en la DMO al finalizar el estudio, no se vieron influenciados por el estadio puberal. Observamos que, aunque el grupo de mayor edad (>15 años) alcanzó valores Z más negativos por partir de valores más bajos en el estudio inicial, la menor ganancia de DMO es similar en ambos grupos (figura 2).

En el análisis multivariante para conocer la posible influencia en la masa ósea de diferentes variables (peso, talla, IMC, calcio sérico y 25-OH-D3), comprobamos que, sólo el IMC se asoció de forma independiente con el valor de la puntuación Z (IC 95%: 0,150-0,890; p=0,009) coeficiente beta: 0,535.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la población infantil con DM1 y con una duración corta de la enfermedad, mostraba una masa ósea similar a la de la población sana. Datos que corroboran los hallazgos obtenidos en un estudio anterior de nuestro

**Figura 2. Evolución de la masa ósea en diabéticos tipo 1, agrupados por edad (Z-score)**



grupo, con población diabética tipo 1<sup>18</sup>. Tras un periodo de seguimiento de casi 7 años, la DMO y la DMOvol se incrementaron en valores absolutos, pero la ganancia de masa ósea no alcanzó los niveles deseables para una población no diabética con características similares (figura 3).

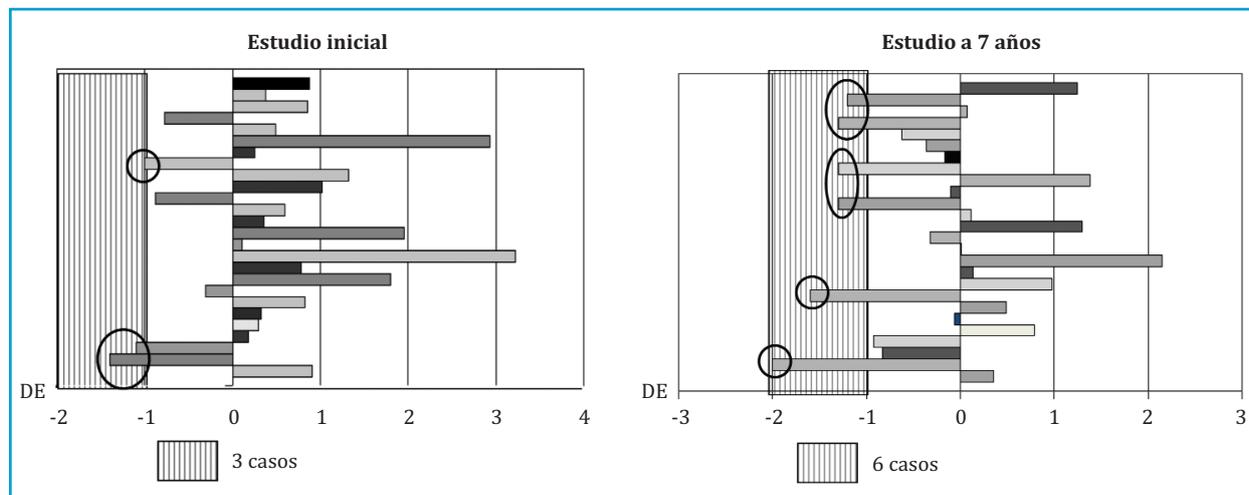
Aunque existen numerosas publicaciones transversales para evaluar la masa ósea en la población infantil con DM1, son muy limitados los estudios longitudinales realizados en esta población, y con un periodo de seguimiento demasiado corto. Solo hemos encontrado una publicación, que cubre un período más amplio<sup>6</sup>.

Aquellas publicaciones encontradas que no muestran cambios o estos son mínimos en la DMO de niños con DM1, están realizadas a muy corto plazo de tiempo (12 meses)<sup>12,14</sup> y algunos parten de una masa ósea inicial inferior<sup>12</sup>. Hui y cols.<sup>15</sup>, con un seguimiento algo mayor (3 años), tampoco encuentran cambios en la masa ósea en una amplia población con diabetes tipo 1, pero basan sus resultados en la medición sólo de hueso cortical en diferentes localizaciones del radio, y la edad media de los pacientes es muy superior a la de nuestra población diabética.

Sólo hemos encontrado un trabajo<sup>6</sup> con características similares al nuestro en temporalidad y población de estudio. Estos autores observan una menor ganancia de masa ósea en la población diabética que en los controles. A diferencia de nuestro estudio, incluyen pacientes con complicaciones microvasculares (5%) y el tiempo de duración de la DM1 no era homogéneo, existiendo bastante variabilidad entre los sujetos, tanto basalmente como en el seguimiento. A pesar de ello, sus resultados son muy similares a los nuestros.

La discordancia en los resultados de masa ósea en la población infantil con DM1, podría justificarse por múltiples factores: diferentes métodos de medición de la masa ósea, tipo de hueso medido (trabecular o cortical), edad y número de pacientes incluidos, o diferentes etapas puberales de los niños estudiados<sup>3,7,15,19</sup>. Para salvar la influencia de los cambios en la DMO inducidos por las hormonas sexuales, seleccionamos un grupo inicial bastante homogéneo, con el 70% de los casos en el estadio I de Tanner. Al igual que la mayoría de los autores, no hemos encontrado ninguna relación entre la densidad mineral ósea y el grado de control metabólico o el tiempo de evolución de la enfermedad<sup>4,13,14,15</sup>. En nuestro caso, ninguno de nuestros diabéticos, tenía un buen control metabólico, lo que nos impidió hacer comparación en este sentido.

**Figura 3. Número de pacientes con valores inferiores a -1 DE (expresados en Z-score) en el estudio inicial y tras 7 años de seguimiento ( la posición de las barras corresponden al mismo paciente)**



Nuestra población infantil diabética tipo 1, gana menos peso, menos altura y su IMC es inferior al esperado para una población sana de similar edad y género. El IMC se correlacionó con la DMO. Estudios que encuentran una menor talla y un menor peso en niños diabéticos tipo 1 prepúberes con un mal control metabólico, lo relacionan con una menor secreción de IGF-1 secundaria al déficit de insulina<sup>20-22</sup>. En nuestro caso, casi todos los pacientes tenían un mal control metabólico y el inicio de la enfermedad se había manifestado antes de la pubertad excepto en un caso, lo que podría justificar estas alteraciones metabólicas, y la menor ganancia de masa ósea.

Son escasos los trabajos que relacionan los parámetros bioquímicos con los cambios experimentados en la DMO de niños con DM1. La mayoría de los estudios son transversales y muestran resultados dispares. De los pocos estudios de seguimiento que miden la masa ósea en niños diabéticos, son pocos los que incluyen parámetros bioquímicos<sup>12,14</sup>. Aunque nuestros pacientes tenían niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D en rango de normalidad, estos fueron más bajos que en la población control. En los estudios transversales de población adolescente o adulta, los resultados han sido similares<sup>4,23-25</sup>. Se sugiere que, posiblemente, este control metabólico alterado esté condicionado por los bajos niveles de insulina, dando lugar a anomalías en el metabolismo del calcio y por tanto, a una baja formación ósea<sup>23,24,26-28</sup>. Las hipótesis sobre los niveles de PTH disminuidos, se sustentan en la insulopenia presente en los diabéticos tipo 1 o en una disminución de la actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa-renal, y podrían estar relacionados con la menor ganancia de peso que presentan los diabéticos tipo 1<sup>28,29</sup>. Nosotros, al igual que otros autores, no encontramos relación entre estos parámetros bioquímicos y la masa ósea<sup>4,24,25,30,31</sup>.

En nuestros resultados, llama la atención los valores de fosfatasa alcalina sérica que, aunque dentro del rango de normalidad, fueron significativamente inferiores a los de los controles en la fase 1 del estudio. Después de casi 7 años, estos valores no se incrementaron como ocurre en la población adolescente no diabética y se relacionaron negativamente y de forma significativa con la masa ósea en la

fase 2 del trabajo. Esto podría explicarse debido al menor crecimiento y adquisición de masa ósea que hemos detectado en los pacientes con DM1. Este aspecto no ha sido evaluado en estudios longitudinales de niños con DM1. Los estudios transversales no encuentran estas diferencias<sup>4,32</sup>.

Nuestro estudio, aunque es de gran interés por la homogeneidad de las muestras y el largo seguimiento, tiene sus limitaciones. En primer lugar, el número de casos estudiados puede ser insuficiente para obtener conclusiones definitivas. Además no se han determinado los niveles séricos del Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IG-F1), hormonas sexuales e insulina, lo que sin duda, nos ayudaría a mejorar nuestro conocimiento de la fisiopatología del trastorno.

Aunque hubiera sido deseable evaluar longitudinalmente la DMO de los controles, hemos comparado los datos de la población diabética estudiada casi siete años después, con un segundo grupo control sano, con una adecuada aposición ósea y similares características antropométricas, obtenido a partir de un análisis transversal. Consideramos que ello no resta validez al estudio, ya que nuestros resultados muestran claramente, como en otras publicaciones realizadas con la misma metodología, la menor ganancia de masa ósea en los niños diabéticos tipo 1 incluso sin la presencia de complicaciones microvasculares.

En *conclusión*, el presente estudio muestra que los niños y adolescentes con diagnóstico reciente de DM1 tienen una DMO normal. Sin embargo, con el paso del tiempo y, sobre todo, en el periodo de la adolescencia, muestran una menor ganancia de masa ósea.

Los cambios observados en los parámetros del recambio óseo tras un largo periodo de seguimiento, podrían interpretarse como consecuencia de la deficiencia de insulina que provoca un mal control metabólico. El menor peso y la menor talla obtenidos al final del estudio podrían justificar, junto a estas alteraciones metabólicas óseas, la menor ganancia de masa ósea que adquieren los pacientes diabéticos. Todos estos hallazgos llevarán a la consecución de un menor pico de masa ósea y, seguramente, a un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas por fragilidad en la edad adulta.

## Bibliografía

- Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1976;294(5):241-5.
- Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, Tinsley LJ, Napoli N, Khamaisi M, Bouxsein ML, Fouda SMR, Keenan HA. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetol.* 2017 May;54(5):479-488.
- Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care.* 2003; 26(8):2365-9.
- De Schepper J, Smits J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res Paediatr.* 1998;50(4):193-6.
- Pascual J, Argente J, Lopez MB, Muñoz M, Martínez G, Vazquez MA, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(1):31-5.
- Salvatoni A, Mancassola G, Biasoli R, Cardani R, Salvatore S, Broggin M, Nespoli L. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone.* 2004 May;34(5):900-4.
- Vaña Simón E, Bueno Lozano G, Armada Maresca MI, Ruibal Francisco JL, Fernández Pérez C, Lozano Tonkin C, et al. Bone mineral density in juvenile onset diabetes mellitus. *An Esp Pediatr.* 2000;52(6):507-15.
- Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(5):525-8.
- Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Response to comment on Weber et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: A population-based cohort study using the health improvement network (THIN). *Diabetes Care.* 2015;38(12):e205-6.
- Devaraja J, Jacques R, Paggiosi M, Clark C, Dimitri P. Impact of type 1 diabetes mellitus on skeletal integrity and strength in adolescents as assessed by HRpQCT. *JBM Plus.* 2020;4(11):e10422
- Léger J, Marinovic D, Alberti C, Dorget S, Chevenne D, Marchal CL, et al. Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes mellitus is linked to female sex, low insulin-like growth factor type 1 levels, and high insulin requirement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3947-53.
- Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2004;145(5):662-9.
- Leão AAP, Fritz CK, Dias MRMG, Carvalho JAR, Mascarenhas LPG, Cat MNL, et al. Bone mass and dietary intake in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2020;34(6):107573.
- Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11(3):413-9.
- Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(1):74-80.
- Slavcheva-Prodanova O, Konstantinova M, Tsakova A, Savova R, Archinkova M. Bone Health Index and bone turnover in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and poor metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(1):88-97.
- Kröger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone.* 1995;17(2): 157-9.
- Vázquez Gámez MA, Marín Pérez JM, Montoya García MJ, Moruno García RM, Argüelles Martín F, Pérez Cano R. Evolución de la masa ósea durante la infancia y adolescencia en niños con diabetes mellitus tipo 1 [Evolution of bone mass in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc).* 2008 Apr 19;130(14):526-30.
- Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2004;144(1):56-62.
- Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2005;31(4):572-83.
- Quinn M, Ficociello LH, Rosner B. Change in glycemic control predicts change in weight in adolescent boys with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003;4(4):162-7.
- 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.
- Vargas DM, Rigotti T, Gütz CNRM, Lobe MCS, Fernandes J de A. Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(3):253-8.
- Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(5):295-303.
- Weber DR, Gordon RJ, Kelley JC, Leonard MB, Willi SM, Hatch-Stein J, Kelly A, Kosacci O, Kucheruk O, Kaafarani M, Zemel BS. Poor Glycemic Control Is Associated With Impaired Bone Accrual in the Year Following a Diagnosis of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4511-4520.
- Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Ogelsby GW, Brouhard BH, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):541-5.
- Ersoy B, Gökşen D, Darcan S, Mavi E, Oztürk C. Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. *Indian J Pediatr.* 1999;66(3):375-9.
- Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummeri E, et al. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(6):331-6.
- Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(2):167-72.
- Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 1993;10(4):341-4.
- Kayath MJ, Dib SA, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 1994;8(2):97-104.
- Chen SC, Shepherd S, McMillan M, McNeilly J, Foster J, Wong SC, Robertson KJ, Ahmed SF. Skeletal Fragility and Its Clinical Determinants in Children With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8): 3585-3594.

# Efecto del tratamiento con denosumab durante 24 meses en individuos con lesión medular reciente con osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200005>

Gifre L<sup>1</sup>, Vidal J<sup>2</sup>, Carrasco JL<sup>3</sup>, Muxi A<sup>4</sup>, Portell E<sup>2</sup>, Monegal A<sup>5</sup>, Guañabens N<sup>5,6</sup>, Peris P<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (España)

<sup>2</sup> Hospital de Neurorehabilitación Guttmann. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona (España)

<sup>3</sup> Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona (España)

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic de Barcelona (España)

<sup>5</sup> Hospital Clínic de Barcelona (España)

<sup>6</sup> CIBERehd (España)

Fecha de recepción: 14/03/2022 - Fecha de aceptación: 11/05/2022

## Resumen

**Introducción:** El desarrollo de osteoporosis es una complicación frecuente tras una lesión medular (LM), especialmente bajo el nivel de la lesión. Sin embargo, su abordaje terapéutico continúa siendo incierto.

**Objetivo:** Analizar la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) y de los marcadores de remodelado óseo (MRO) en individuos con una LM reciente y osteoporosis asociada tratados con denosumab durante 24 meses.

**Métodos:** Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con LM reciente y osteoporosis que recibieron tratamiento con denosumab durante 24 meses. A todos ellos se les realizó una analítica con determinación de MRO (PINP, CTX y FA ósea), 25-OH- vitamina D y una densitometría ósea en columna lumbar y fémur proximal basal y a los 12 y 24 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes (media de edad de 39±15 años) con LM reciente (con un tiempo medio de evolución de 15 meses) y osteoporosis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con denosumab durante 24 meses. A los 12 meses de tratamiento con denosumab se observó un aumento significativo de la DMO en columna lumbar y fémur proximal, con un incremento adicional de los valores de DMO tras 24 meses de tratamiento, que fue del orden del 9,1% en columna lumbar, 4,4% en cuello de fémur y 5,3% en fémur total. Asimismo, los valores de los MRO disminuyeron de forma significativa durante los 24 meses de tratamiento. Ningún paciente presentó fracturas por fragilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

**Conclusiones:** El tratamiento con denosumab durante 24 meses aumenta la DMO lumbar y femoral y disminuye los MRO en pacientes con LM reciente con osteoporosis. Denosumab parece ser una opción terapéutica prometedora en esta condición clínica.

**Palabras clave:** denosumab, osteoporosis, lesión medular, densidad mineral ósea, marcadores remodelado óseo.

## INTRODUCCIÓN

Tras una lesión medular (LM) se produce una marcada pérdida de masa ósea y un aumento del remodelado que conlleva al desarrollo de osteoporosis y fracturas esqueléticas, especialmente bajo el nivel de la lesión<sup>1-3</sup>. Así, más del 50% de los pacientes con LM completa desarrollan una osteoporosis densitométrica al año de la LM<sup>1</sup>, que puede alcanzar el 81% de los pacientes tras más de 5 años de la LM<sup>4</sup>. Sin embargo, a pesar de la elevada incidencia de osteoporosis y fracturas, el abordaje terapéutico de estos pacientes es claramente deficiente, ya que menos del 10-20% de ellos recibe tratamiento antiosteoporótico<sup>2,5</sup>.

Existen pocos estudios que analicen el efecto del tratamiento antiosteoporótico en la osteoporosis asociada a la LM. En este sentido, el tratamiento con bisfosfonatos, orales o endovenosos, especialmente el zoledronato, ha demostrado disminuir la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en este proceso. Sin embargo, en pacientes con LM reciente, en los que existe una rápida y marcada pérdida de DMO asociada a un incremento del recambio óseo, su eficacia es menor, especialmente a nivel infralesional, en extremidades inferiores<sup>6-9</sup>, que es donde tienen lugar la mayoría de fracturas por fragilidad en estos pacientes<sup>2</sup>. En la misma línea, el tratamiento con teriparatida, un fármaco osteoformador, tampoco ha



Correspondencia: Laia Gifre (lgifre.germanstrias@gencat.cat)

demostrado eficacia en la prevención de la pérdida ósea en este proceso<sup>10</sup>. Todo ello indica la necesidad de mejorar el abordaje terapéutico de esos pacientes, no sólo en los periodos avanzados de la enfermedad, sino también de forma precoz tras la LM, cuando la magnitud de la pérdida ósea es mayor, con el fin de prevenir las complicaciones asociadas a largo plazo.

El denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANK-ligando, es un mediador esencial para la diferenciación y supervivencia del osteoclasto, con un marcado efecto antirresortivo y eficacia demostrada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y del varón<sup>11</sup>, con un notable efecto positivo en el hueso cortical, como en el fémur proximal o en el antebrazo distal<sup>11</sup>. Por ello, el uso de denosumab podría estar especialmente indicado en el tratamiento de pacientes con LM y osteoporosis. De hecho, en un modelo animal de ratones con LM se observó un aumento de la expresión de RANKL<sup>12</sup>, lo que sugería un potencial papel terapéutico de denosumab en esta situación clínica. Asimismo, recientemente un estudio exploratorio que incluía un reducido número de pacientes con LM observó un efecto preventivo del denosumab en la pérdida de masa ósea a los pocos meses de la LM<sup>13</sup>, y nosotros reportamos de forma preliminar un efecto positivo de este tipo de tratamiento en pacientes con LM y osteoporosis durante un periodo de seguimiento de 12 meses<sup>14</sup>.

En este estudio se reporta nuestra experiencia en pacientes con LM reciente motora completa tratados con denosumab durante 24 meses.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y selección de pacientes

Este estudio forma parte de un estudio observacional prospectivo con el objetivo principal de analizar el efecto de la LM reciente (<6 meses) en la pérdida de masa ósea y el metabolismo óseo en estos pacientes<sup>1</sup>. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva en el Instituto de Neurorehabilitación Guttmann, y remitidos posteriormente a la Unidad de Patología Metabólica Ósea del Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. Se indicó tratamiento antiosteoporótico en aquellos pacientes que presentaban una OP densitométrica durante el seguimiento. En pacientes con déficit de 25-OH-vitamina D ([25-OHD] <20 ng/ml) se indicaron suplementos de vitamina D. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínic de Barcelona y del Instituto de Neurorehabilitación Guttmann. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión.

En este estudio presentamos los datos sobre el efecto del tratamiento antiosteoporótico con denosumab en la DMO evolución de los marcadores de remodelado óseo (MRO) en individuos con LM que desarrollaron osteoporosis durante el seguimiento y completaron los 24 meses de tratamiento con denosumab. Se incluyeron 13 pacientes.

## MÉTODOS

A todos los pacientes se les realizó una valoración clínica, analítica con cuantificación de MRO y una densitometría ósea en el momento basal y a los 12 y 24 meses de seguimiento.

Se recogieron los factores de riesgo de osteoporosis, el índice de masa corporal (IMC) y las características de la lesión incluyendo el nivel de la LM (tetraplejía/paraplejía), la presencia de espasticidad y la severidad de la

LM de acuerdo con la escala de AIS<sup>15</sup> que clasifica en función de la afectación motora y sensitiva en 5 categorías: A: LM motora y sensitiva completa; B: LM motora completa y sensitiva parcial; C y D: motora y sensitiva parcial; E: sin lesión motora ni sensitiva. También se recogieron la incidencia de fracturas esqueléticas y los potenciales efectos adversos durante el seguimiento.

### Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas incluyeron: creatinina, calcio y fósforo por métodos automatizados. Se cuantificaron los valores de 25-OHD (Liason DiaSorin) y de los siguientes MRO: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea por IDS, Vitro), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP por Cobas e411, Roche) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX por el método automatizado Cobas e411, Roche).

### Densidad mineral ósea

La DMO de columna lumbar y fémur proximal (cuello de fémur y fémur total) fue cuantificada mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, WI) en el momento basal, y a los 12 y 24 meses de seguimiento. Las categorías densitométricas fueron definidas según los criterios de la OMS (DMO normal, osteopenia y osteoporosis)<sup>16</sup>.

### Análisis estadístico

Los resultados se han expresado mediante la media  $\pm$  desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la T student y las diferencias entre proporciones mediante la Chi-cuadrado. Para la comparación entre variables apareadas (basal y 12 meses; 12 meses y 24 meses; basal y 24 meses) se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables analíticas y densitométricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Las características clínicas de los individuos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron 13 varones, con una edad media de  $39 \pm 15$  años a los  $15 \pm 4$  meses de haber presentado la LM. Todos los pacientes tenían una LM severa (ASIA A o B) y el 61% tenía una tetraplejía. La mayoría presentaba una LM de tipo espástico (85%) y todos ellos requerían silla de ruedas para desplazarse. La principal causa de la LM fue por accidente de tráfico (85%). Un paciente presentó una LM por precipitación y otro por accidente deportivo. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían desarrollado una osteoporosis durante el periodo inicial de seguimiento (previo al inicio del tratamiento antiosteoporótico con denosumab).

A los 12 meses del inicio del tratamiento con denosumab, se observó un incremento significativo de la DMO en todas las localizaciones analizadas: columna lumbar ( $+7,47 \pm 3,67\%$ ,  $p=0,001$ ) y cuello de fémur ( $+3,03 \pm 3,73$ ,  $p=0,019$ ) (tabla 2 y figura 1). Asimismo, a los 12 meses se observó un descenso significativo en todos los MRO: FA ósea ( $-41 \pm 22\%$ ,  $p=0,003$ ); PINP ( $-53 \pm 26\%$ ,  $p=0,001$ ) y CTX ( $-59 \pm 29\%$ ,  $p=0,002$ ) (figura 2).

A los 24 meses de tratamiento se observó un incremento adicional de la DMO en todas las localizaciones. Así, los pacientes alcanzaron un incremento total de DMO a los

24 meses del  $+9,1 \pm 4,4\%$  en columna lumbar ( $p=0,002$ );  $+4,4 \pm 5,1\%$  en cuello de fémur ( $p=0,033$ ) y  $+5,3 \pm 5,7\%$  en fémur total ( $p=0,011$ ) (tabla 2 y figura 1). Los MRO persistieron disminuidos a los 24 meses con un descenso global de FA ósea ( $-38 \pm 27\%$ ,  $p=0,003$ ); PINP ( $-43 \pm 27\%$ ,  $p=0,001$ ) y CTX ( $-42 \pm 35\%$ ,  $p=0,005$ ) (tabla 2 y figura 2).

La evolución de la DMO no se relacionó con los cambios en los MRO ni con los valores de 25-OHD. Ningún paciente presentó fracturas esqueléticas por fragilidad durante el seguimiento ni efectos adversos asociados al tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la eficacia del denosumab en el tratamiento de la osteoporosis asociada a la LM de reciente instauración, no solo en la prevención de la pérdida ósea sino en el incremento mantenido de la DMO tras 24 meses de tratamiento. Así, el tratamiento con denosumab durante 24 meses se asoció a un incremento progresivo y significativo de la masa ósea en todas las localizaciones esqueléticas, tanto en columna lumbar como a nivel sublesional, en fémur proximal, y a una disminución mantenida de los MRO durante los 24 meses del tratamiento.

Los resultados presentados indican que el tratamiento con denosumab en pacientes con osteoporosis asociada a LM, no solo previene la pérdida de masa ósea, sino que incluso revierte parcialmente dicha pérdida, observándose un aumento del orden del  $+7,47\%$  en columna lumbar y del  $+3\%$  en cuello femoral a los 12 meses de tratamiento. Además, y tal como cabría esperar, los pacientes alcanzaron un mayor incremento de masa ósea a tras el segundo año de tratamiento con denosumab, de hasta el  $+9\%$  en columna lumbar y  $+5\%$  en fémur proximal. Mientras que los pacientes no tratados, según la literatura, presentan pérdidas mantenidas de DMO entre el  $2\%$  y  $21\%$ <sup>1,17-20</sup>, dependiendo de la localización evaluada (columna y/o fémur proximal o distal), y del tiempo de evolución de la LM, observándose las mayores pérdidas de DMO durante los primeros 1-2 años tras la instauración de la misma<sup>19-20</sup>.

Aunque se trata de un estudio observacional que incluye un reducido número de pacientes, es importante señalar que el denosumab produjo un aumento de la DMO, no solo en columna lumbar, sino también a nivel sublesional, en cuello de fémur y fémur total, y que fue del orden del  $9,1\%$  en columna lumbar,  $4,4\%$  en cuello de fémur y  $5,3\%$  en fémur total tras dos años de tratamiento, siendo hasta la fecha el único tratamiento antiosteoporótico que se ha asociado a un aumento de la DMO en pacientes con OP asociada a una LM reciente. Nuestros pacientes tenían una LM motora completa con un tiempo medio de instauración de 15 meses, que suele coincidir con el periodo de mayor pérdida ósea<sup>3,19,20</sup>, en el que, con excepción del denosumab<sup>13</sup>, no parece existir un tratamiento antiosteoporótico eficaz, particularmente para prevenir la pérdida infralesional en extremidades inferiores. En este sentido, el tratamiento con fármacos antirresortivos, como los bisfosfonatos orales y/o endovenosos (incluyendo alendronato, pamidronato o zoledronato), u osteoformadores, como la teriparatida, tan solo han demostrado atenuar la pérdida de masa ósea en las extremidades inferiores tras una LM reciente<sup>6-10,21,22</sup>. Sin embargo, en pacientes con LM de larga evolución, en los que la magnitud de pérdida ósea y del recambio óseo han disminuido, los bisfosfonatos parecen tener un efecto preventivo<sup>6,7</sup>. Si bien, se ha indicado la necesidad de realizar

**Tabla 1. Características clínicas, analíticas y densitométricas de los pacientes con LM en el momento basal**

	LM tratados con denosumab (n=13)
<b>Características clínicas</b>	
Edad (años)	39±15 (19-65)
Sexo/hombre (n, %)	13 (100)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23±4 (16-32)
Ingesta de calcio por dieta (mg/día)	550±387
Consumo de alcohol diario (n, %)	1 (8)
Tabaquismo activo (n, %)	1 (8)
<b>Características de la LM</b>	
Tiempo de evolución de la LM (meses)	15±4 (8-21)
Afectación motora completa: ASIA A o B (%)	100
Uso de silla de ruedas (%)	100
Paraplejia/tetraplejia (%)	39/61
Espasticidad (%)	85
<b>Parámetros de metabolismo óseo</b>	
Calcio (mg/dl)	9,8±0,34
Fosfato (mg/dl)	3,7±0,34
25-OHD (ng/ml)	30±28
<b>Datos densitométricos</b>	
DMO Lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1,177±0,128
Escala T lumbar (DE)	-0,58±1,09
Escala Z lumbar (DE)	-0,43±1,14
DMO cuello de fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0,759±0,084
Escala T cuello femoral (DE)	-2,39±0,64
Escala Z cuello femoral (DE)	-1,86±0,76
DMO fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0,727±0,067
Escala T fémur total (DE)	-2,78±0,52
Escala Z fémur total (DE)	-2,48±0,58

Resultados expresados en media  $\pm$  DE, n y %.

LM: lesión medular; IMC: Índice de masa corporal; 25-OHD: 25-OH-vitamina D; DE: desviación estándar.

**Tabla 2. Evolución de la DMO y de los marcadores de remodelado óseo a los 12 y 24 meses de tratamiento con denosumab**

	Basal	12 meses	24 meses
<b>Datos densitométricos (DMO)</b>			
Lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1,177±0,128	1,262±0,113*	1,282±1,124*
Cuello de fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0,759±0,084	0,782±0,091*	0,793±0,103*
Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0,727±0,067	0,743±0,060	0,766±0,082†
<b>Marcadores de remodelado óseo</b>			
PINP (ng/mL)	70±29	29±13*	35±12*
FA ósea (ng/mL)	16,6±5,2	8,8±2,6*	9,3±2,9*
CTX (ng/mL)	0,713±0,439	0,210±0,101*	0,315±0,187*

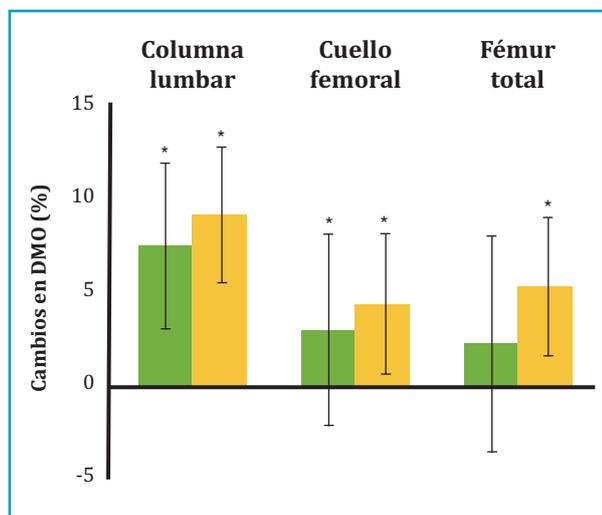
Resultados expresados en media  $\pm$  DE.

\*  $p<0,05$  comparado con valores basales.

†  $p<0,05$  comparado con los valores a los 12 meses.

DMO: densidad mineral ósea; PINP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I; FA ósea: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I.

**Figura 1.** Cambio porcentual de la DMO ( $\pm$  desviación estándar) en columna lumbar, fémur total y cuello de fémur a los 12 (barras verdes) y 24 meses (barras naranjas) de iniciar el tratamiento con denosumab



\*  $p < 0,05$  comparado con valores basales.

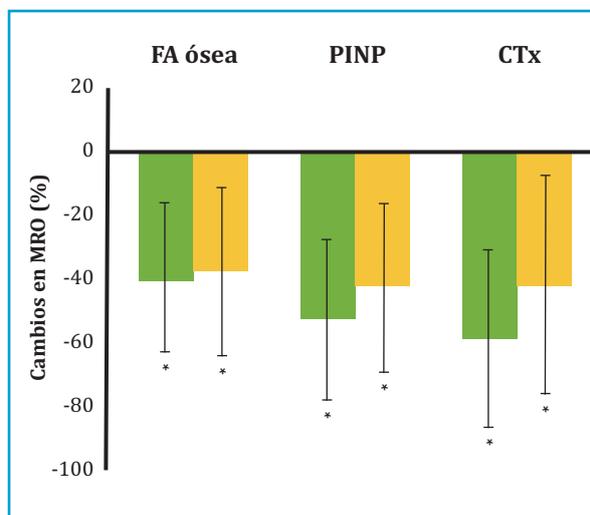
nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes con mayor tiempo de seguimiento que evalúen el tratamiento de estos pacientes<sup>23</sup>.

Asimismo, el tratamiento con denosumab se asoció con una disminución de los valores de todos los MRO analizados en este estudio (FA ósea, PINP y CTX), con un descenso del orden del  $\sim 40\%$  tras 24 meses de tratamiento, un hallazgo que no hemos observado en pacientes con LM con similar tiempo de evolución que no realizaron dicho tratamiento, en los que persiste un aumento de los MRO<sup>24</sup>. Esta disminución en los MRO fue de magnitud similar a la reportada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia y del varón con este tipo de terapia<sup>11,25</sup>.

Por otro lado, si bien se trata de un estudio observacional que incluye un reducido número de pacientes, no se observaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento con denosumab ni el desarrollo de nuevas fracturas esqueléticas durante los 24 meses de seguimiento.

Existen pocos estudios que evalúen el efecto del tratamiento antiosteoporótico a medio plazo en individuos con LM. La mayoría de estudios publicados hasta la fecha incluyen solo 6-24 meses de tratamiento con teriparatida, bisfosfonatos o denosumab<sup>6-10,13-14,18,21-22</sup>. Este es el primer estudio observacional que valora el efecto del tratamiento

**Figura 2.** Cambio porcentual en los MRO ( $\pm$  desviación estándar) a los 12 (barras verdes) y 24 meses (barras naranjas) de iniciar el tratamiento con denosumab



\*  $p < 0,05$  comparado con valores basales.

antiresortivo con denosumab durante 2 años en individuos con OP asociada a una LM.

Si bien, el número reducido de pacientes y la ausencia de un grupo control constituyen limitaciones del estudio, es importante resaltar que se trata de una cohorte de pacientes homogénea, que incluye varones con LM completa traumática de reciente instauración con seguimiento semestral, y en la que todos los pacientes experimentaron una marcada y rápida pérdida de DMO infralesional tras la LM<sup>1</sup>. Por ello, a pesar de las características del estudio, consideramos que estos resultados aportan información útil en el manejo de la osteoporosis asociada a esta entidad.

En conclusión, los pacientes con OP asociada a una LM de instauración reciente tratados con denosumab durante 24 meses presentan un incremento significativo de la DMO a nivel lumbar y femoral. Por ello, denosumab podría ser una opción terapéutica prometedora en esta situación clínica. Son necesarios estudios que incluyan un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento que analicen el efecto a largo plazo de este tratamiento en esta entidad.

**Agradecimientos:** Trabajo financiado por Fundación La Marató de TV3.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Filella X, Ruiz-Gaspà S, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of recent spinal cord injury on Wnt signaling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone loss. A 12-month prospective study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30:1014-21.
- Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Portell E, Puig J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Incidence of skeletal fractures after traumatic spinal cord injury: a 10-year follow-up study. *Clin Rehabil.* 2014;28:361-9.
- Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord.* 2000;38:26-32.
- Shojaei H, Soroush MR, Modirian E. Spinal cord injury-induced osteoporosis in veterans. *J Spinal Disord Tech.* 2006;19:114-7.
- Weaver FM, Le B, Ray C, Miskevics S, Gonzalez B, Carbone LD. Predicting osteoporosis medication receipt in Veterans with a spinal cord injury: A retrospective cohort study. *J Spinal Cord Med.* 2019;42:760-7.
- Bryson JE, Gourlay ML. Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med.* 2009;32:215-25.
- Chang KV, Hung CY, Chen WS, Lai MS, Chien KL, Han DS. Effectiveness of bisphosphonate analogues and functional electrical stimulation on attenuating post-injury osteoporosis in spinal cord injury patients- a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81124.
- Bauman WA, Ciriogliaro CM, La Fontaine MF, Martinez L, Kirshblum SC, Spungen AM. Zoledronic acid administration failed to prevent bone loss at the knee in persons with acute spinal cord injury: an observational cohort study. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(4):410-21
- Edwards WB, Haider IT, Simonian N, Barroso J, Schnitzer TJ. Durability and delayed treatment effects of zoledronic acid on bone loss after spinal cord injury: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2021 Jul 19. doi: 10.1002/jbmr.4416. PMID: 34278611.
- Gordon KE, Wald MJ, Schnitzer TJ. Effect of parathyroid hormone combined with gait training on bone density and bone architecture in people with chronic spinal cord injury. *PM R* 2013; 5:663-71.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
- Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Effects of spinal cord injury on osteoblastogenesis, osteoclastogenesis and gene expression profiling in osteoblasts in young rats. *Osteoporos Int.* 2007;18:339-49.
- Ciriogliaro CM, La Fontaine MF, Parrott JS, Kirshblum SC, McKenna C, Sauer SJ, Shapses SA, Hao L, McClure IA, Hobson JC, Spungen AM, Bauman WA. Administration of Denosumab Preserves Bone Mineral Density at the Knee in Persons With Subacute Spinal Cord Injury: Findings From a Randomized Clinical Trial. *JBMR Plus.* 2020; 4(8):e10375.
- Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2016;27:405-10.
- Waring WP 3rd, Biering-Sorensen F, Burns S, Donovan W, Graves D, Jha A, Jones L, Kirshblum S, Marino R, Mulcahey MJ, Reeves R, Scelza WM, Schmidt-Read M, Stein A. 2009 review and revisions of the international standards for the neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2010;33:346-52.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
- Garland DE, Adkins RH, Stewart CA. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2008;31:543-50.
- Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, Nicholls MG, March RL, Maguire P, Heard A, Reilly P, Marshall K. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1385-90.
- Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med.* 2006;29:489-500.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2006;17:180-92.
- Goenka S, Sethi S, Pandey N, Joshi M, Jindal R. Effect of early treatment with zoledronic acid on prevention of bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized controlled trial. *Spinal Cord.* 2018;56:1207-11.
- Wu Y, Wang F, Zhang Z. The efficacy and safety of bisphosphonate analogs for treatment of osteoporosis after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s00198-020-05807-0. Epub ahead of print. PMID: 33386876.
- Soleyman-Jahi S, Yousefian A, Maheeronnaghsh R, Shokraneh F, Zadeegan SA, Soltani A, Hosseini SM, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V. Evidence-based prevention and treatment of osteoporosis after spinal cord injury: a systematic review. *Eur Spine J.* 2018;27:1798-1814.
- L Gifre, J Vidal, JL Carrasco, A Muxi, E Portell, A Monegal, N Guañabens, P Peris. Denosumab Increases Sublesional Bone Mass In Osteoporotic Patients With Recent Spinal Cord Injury. *ASBMR, Seattle (WA), USA, 2015. J Bone Miner Res.* 2015;30 (suppl 1): M00363.
- Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamson B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3161-9.

# Descripción de los pacientes atendidos en la Escuela de Prevención de Fracturas y Caídas en el contexto de una Fracture Liaison Service. FLS Anoia

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200006>

Salgado Chia MT<sup>1</sup>, Duaso Magaña E<sup>2</sup>, Gamboa-Arango A<sup>2</sup>, Dalmases Cantero L<sup>1</sup>, Muñoz Navarro C<sup>3</sup>, Bueno Martín A<sup>3</sup>

1 Servicio de Fisioterapia. Fundación Sociosanitaria Sant Josep de Igualada. Barcelona (España)

2 Unidad Geriátrica de Agudos. Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario de Igualada. Barcelona (España)

3 Servicio de Terapia Ocupacional. Fundación Sanitaria Sant Josep de Igualada. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 8/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/06/2022

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es presentar la actuación, tratamiento y resultados funcionales obtenidos en una Unidad de Prevención de Fracturas y Caídas.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de pacientes, con fractura osteoporótica previa, atendidos entre el 25 de abril de 2016 y el 20 de noviembre de 2017.

**Resultados:** Se han analizado 43 pacientes con edad media 80,2 años (DS±5,19), mujeres 81,40% (n=35). Número de fracturas 61, 28% de cadera (n=17), 25% vertebrales (n=15) y 21% distales de radio (n=13). Al alta mejoran todas las escalas de valoración utilizadas, destacando los resultados del SPPB (39,80%), TUG (30,66%) y Tinetti (21,60%).

**Conclusiones:** El paciente atendido corresponde a mujer de 80,2 años, con fractura de cadera, Tinetti 22:09, Daniels en Extremidades de 3,95, 4:05, 3,81, 3,91, SPPB de 6,63, TUG de 17,81 y FIM de 87,19 puntos. Se objetiva mejora en la puntuación de todas las escalas valoradas.

**Palabras clave:** Unidad de prevención de caídas, ancianos, fractura por fragilidad, Fracture Liaison Service.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres sufrirán una fractura por fragilidad ósea durante su vida. Cada 3 segundos se produce 1 fractura por fragilidad en el mundo. Las fracturas más frecuentes asociadas con la osteoporosis se localizan en la cadera, la columna vertebral y la muñeca<sup>1,2</sup>.

La fractura de cadera se ha convertido en un barómetro internacional de osteoporosis, asociada a una baja densidad mineral ósea, altos costos de atención sanitaria y mayor discapacidad que otro tipo de fractura osteoporótica<sup>3</sup>. Solo el 30% de las personas con fractura de cadera recuperan el nivel de función física previo a la fractura y muchas se quedan con movilidad reducida, pérdida de la independencia funcional y requiriendo atención a largo plazo<sup>4</sup>. Por ello, entre otras razones, la International Osteoporosis Foundation (IOF) ha elaborado el programa Capture the Fracture, con la misión de reducir las fracturas secundarias y posteriores a través de facilitar la implementación de las Fracture Liaison Services (FLS)<sup>1,2</sup>.

El Marco Asistencial de Excelencia (MAE) (Best Practice Framework (BPF)), de la IOF, es una guía clínica reconocida internacionalmente, para la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas. Estructurado en una serie de 13 estándares, el MAE aborda elementos claves para el éxito de las FLS e incluye asimismo objetivos de idoneidad, estimulando con ello la excelencia. Específicamente, en el estándar nº 7, se habla de la prevención de caídas como uno de los elementos clave<sup>1,2</sup>; objetivo buscado desde nuestra Unidad de prevención de caídas, a la que le hemos dado el nombre de Escuela de Prevención Secundaria de Fracturas y Caídas (EPFiC) de la Fundación Sanitaria Sant Josep (FSSJ) dentro del marco de la FLS Anoia.

Cuando nos centramos en los modelos de fragilidad, como el de Fried o Watson, se incluyen muchos de los factores de riesgo relacionados con las caídas como: debilidad muscular, pérdida de peso, alteraciones del equilibrio, disminución de la velocidad de la marcha, fatiga, bajo nivel de actividad física y deterioro cognitivo<sup>5</sup>.



Correspondencia: Maria Teresa Salgado (salgadochia@hotmail.com)

La fragilidad, expresada como la vulnerabilidad a padecer eventos adversos, explica la pérdida de capacidad funcional, las caídas, la discapacidad y la dependencia. Entre el 25-28% de las personas de 80 años son frágiles, existiendo una relación directa entre fragilidad y caídas, siendo estas la primera causa de mortalidad en las personas mayores<sup>6</sup>. Además, las caídas generan miedo a caerse y éste reduce el funcionamiento físico, las actividades sociales, pérdida de confianza, dependencia, aislamiento social y disminución de la calidad de vida<sup>4</sup>. Por todo ello, hacemos referencia a que el deterioro del rendimiento físico y las caídas, entre otros, son de los factores más robustos que tienden a activar la espiral negativa de fragilidad<sup>5</sup>.

Las únicas intervenciones que han demostrado ser eficaces para prevenir, e incluso revertir, el estado de fragilidad en pacientes ancianos son el ejercicio físico, la valoración geriátrica integral y el manejo de los principales síndromes geriátricos, por delante de intervenciones nutricionales o el uso de determinados fármacos<sup>7</sup>.

Tener un buen estado de salud y de funcionalidad son predictores de residir en domicilio y de mantener la funcionalidad previa al año de una fractura de cadera, mientras que el peor estado de salud y de funcionalidad lo son de mortalidad<sup>8-10</sup>.

Cabe destacar, así, la importancia de la implementación de Unidades de Prevención de Caídas, como la Escuela de Prevención de Fracturas y Caídas (EPFiC) de la FSSJ que inició su actividad en abril de 2016 en el marco de la FLS Anioia, en que pueden aportar una reducción en el riesgo de caídas entre un 30% y un 50%. Se sabe que el 50% de la etiología de las caídas es la multifactorial; siendo los factores asociados más prevalentes la hipotensión ortostática, la artropatía-dolor crónico y el síndrome vestibular<sup>11</sup>.

Realizar acciones preventivas para alejar a nuestra población anciana de esta zona de riesgo y mantener un buen nivel de funcionalidad, como objetivo esencial de la EPFiC, debe ser una de nuestras máximas como profesionales sanitarios que apostamos por empoderar a nuestra sociedad para garantizar un envejecimiento activo.

A diferencia de la propuesta del plan funcional de las Unidades de Prevención de Caídas de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología<sup>12</sup>, la población diana de nuestra EPFiC son aquellos pacientes con fractura previa, ya que es ésta población la que mayor beneficio obtiene en la reducción del riesgo de nuevas fracturas al iniciar un tratamiento farmacológico antiosteoporótico<sup>2</sup>.

Nuestros objetivos son dos: primero describir el protocolo de atención de nuestra Escuela de Prevención Secundaria de Fracturas y Caídas (EPFiC) y segundo, mostrar los resultados funcionales obtenidos en los primeros 19 meses tras su implementación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Descripción del protocolo de atención de la EPFiC*

Los pacientes con fractura por fragilidad ósea son reclutados en el centro Socio Sanitario de la FSSJ, vía telefónica, tras recibir la solicitud de valoración por 3 vías de captación: desde 1. Consultas Externas del Hospital de Igualada: a) Geriátrica (Consulta monográfica de fracturas por fragilidad ósea), b) Reumatología y c) Medicina Física; 2. Atención Primaria y 3. Atención Socio- Sanitaria. Se siguen los criterios de inclusión y exclusión consensuados en la FLS Anioia y que exponemos en la figura 1.

Se les cita para una primera valoración funcional de Terapia Ocupacional y Fisioterapia, dando soporte desde

Supervisión de Enfermería del Hospital de Día Rehabilitador de la FSSJ. En esta valoración funcional se registran los valores de la escala de equilibrio Tinetti, Daniels para la fuerza muscular, el Timed Up and Go (TUG) para el riesgo de caída, el Short Physical Performance Battery (SPPB) para la fragilidad y la Funcional Independence Measure (FIM) para la independencia funcional.

Tras esta primera valoración, el paciente realizará 24 sesiones grupales, de 8 personas como máximo, 3 días a la semana a días alternos y de 1,45 horas de duración. Los componentes terapéuticos principales son la reeducación del equilibrio, el reentrenamiento de la fuerza, la movilidad activa, la propiocepción, la reeducación vestibular y la reeducación de la secuencia motora para levantarse tras una caída, así como las ABVD y AIVD. Este cronograma de prescripción terapéutica se acopla a las recomendaciones de ejercicios para mejorar el equilibrio y la fuerza explicados en el protocolo del Clinical Trial PreFIT<sup>13,14</sup> y en la revisión sistemática de Sherrington C, et al.<sup>15</sup>, como elementos esenciales en los programas de prevención de caídas.

Además, el paciente recibe una clase informativa y formativa de nutrición y hábitos saludables por parte de la dietista-nutricionista de la FSSJ de 1,5 horas, al haber completado las 24 sesiones grupales. Para finalizar, se revaloran todas las escalas de valoración funcional y antes del alta, y responden a un cuestionario de satisfacción.

## Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio prospectivo descriptivo de pacientes atendidos en la EPFiC en el periodo comprendido entre el día 25 de abril de 2016 y el día 20 de noviembre de 2017.

## Variables

Para el análisis de los datos obtenidos, pre-post intervención, se han recogido las variables socio demográficas: edad, sexo y tipo de fractura; las variables de la valoración funcional: escala de Tinetti, Daniels (derecha (D) e izquierda (E) de extremidades superiores (ES) y extremidades inferiores (EI)), Timed Up and Go (TUG), Short Physical Performance Battery (SPPB) y la Funcional Independence Measure (FIM).

Los datos obtenidos del cuestionario de satisfacción se obtienen a través de un cuestionario no validado de uso interno.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Bellvitge (PR222/15).

## Estadística

En la descripción de la cohorte se ha utilizado los porcentajes y las frecuencias para las variables cualitativas y las medianas y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Para estudiar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado, con la correlación del test exacto de Fisher para la comparación de proporciones, en función de las frecuencias. Se ha considerado estadísticamente significativos los valores p inferiores o iguales a 0,05- Se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 19.0 (IBM Corporation, Chicago Illinois).

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se han atendido a 45 pacientes, 2 de los cuales no finalizaron el estudio, quedando una muestra total de 43 pacientes con edad media 80,2 años (DS±5,19), siendo mujeres el 81,40% (n=35).

Número de fracturas 61, de las cuales 28% fueron de cadera (n=17), 25% vertebrales (n=15), 21% Colles-Distales de radio (n=13), 8% húmero (n=5), 5% pelvis (n=3), 5% costales (n=3), 2% fémur (n=1) y 6% otras fracturas (n=4).

En el momento del alta se muestra una mejora en todas las escalas de valoración utilizadas, destacando la mejora en el SPPB del 39,80%, del TUG en un 30,66% y en la escala del equilibrio Tinetti del 21,60% (tabla 1).

Las encuestas de satisfacción recopiladas fueron 36 de los 43 pacientes reclutados, representando un 83,7% de participación. De ellos la nota promedio de satisfacción de la EPFiC es de 9,7 puntos de un máximo de 10. Los 7 pacientes de los que no se tiene registro de la encuesta fue debido a que no la entregaron en el momento del alta.

## DISCUSIÓN

Metodológicamente nuestro estudio coincide con el Clinical Trial PreFit<sup>14</sup> en el reclutamiento de pacientes que están en la comunidad y que son mayores de 70 años.

La recuperación funcional obtenida reflejada en la mejora en la puntuación de las escalas utilizadas, sobre todo la escala de Tinetti con un 21,60%, el SPPB con un 39,60% y el TUG con un 30,66%, no puede correlacionarse con una disminución en el número de caídas, ni en la reducción del número de fracturas debido al diseño de nuestro estudio descriptivo; pero sí, en cierta medida, la mejora en la puntuación de estas 3 escalas, nos podría hacer pensar que habrá una disminución del riesgo de caídas. Ello nos viene dado por la propia definición de cada una de las tres escalas en el que, a mejor resultado, menor riesgo de caídas. Tal como apunta la revisión sistemática de Sherrington et al.<sup>15</sup>, con alto nivel de evidencia, los programas de ejercicio que incluyen equilibrio, ejercicios funcionales y de resistencia, reducen la tasa de caídas y el número de personas que experimentan caídas, en las personas mayores que viven en la comunidad. Zhao et al.<sup>16</sup> también concluye que el ejercicio tuvo un efecto beneficioso en la reducción de fracturas relacionadas con caídas y reduce los factores de riesgo de fracturas relacionadas con caídas en personas mayores. Hopewell et al.<sup>17</sup> concluye su metaanálisis diciendo que, de todas las intervenciones multifactoriales, la prescripción de ejercicio puede reducir la tasa de caídas y reducir ligeramente el riesgo de que las personas mayores de la comunidad sufran una o más caídas y caídas recurrentes.

La mayoría de las personas que hemos valorado con fractura por fragilidad ósea son mujeres, en un 81,40% de la muestra. Los resultados por género expresados por Roca F et al.<sup>11</sup> también fueron las mujeres quienes predominaron, pero en referencia a las caídas, sin poder afirmar si también fueron ellas quienes tuvieron mayor incidencia de fracturas. De todas formas, sabiendo que un TUG por encima de 15 segundos se correlaciona con riesgo de caída y si observamos el promedio del TUG al ingreso, podemos mencionar que existe un riesgo de caídas y posibles fracturas que se reduce en el momento del alta tal y como refleja la reducción de 5,46 segundos del TUG.

**Figura 1. Criterios de ingreso/no ingreso de la EPFiC de la FSSJ**

Criterios de ingreso en la EPFiC:	
•	Edad >69 años
•	Fractura previa reciente (<1año)
•	Fractura previa antigua y riesgo de caída TUG*** >15 segundos
•	Riesgo de caída SPPB**** <7-9
Criterios de no ingreso en la EPFiC:	
•	Edad <70 años
•	Expectativa de vida <12 meses
•	GDS-FAST* > 4
•	Índice de Barthel <50
•	FAC**<4

\*GDS-FAST: Geriatric Dementia Scale

\*\*FAC: Functional Ambulation Classification

\*\*\*TUG: Time Up and Go

\*\*\*\*SPPB: Short Physical Performance Battery.

**Tabla 1. Resultados funcionales pre y postintervención**

	Ingreso	Alta	Alta-Ingreso	% Mejora	p=
Tinetti	22,09	26,86	4,77	21,60	0,001
Daniels EII	3,95	4,77	0,82	20,76	0,001
Daniels EID	4,05	4,79	0,74	18,30	0,001
Daniels ESI	3,81	4,63	0,82	21,52	0,001
Daniels ESD	3,91	4,72	0,81	20,72	0,001
SPPB	6,63	9,07	2,44	39,80	0,001
TUG	17,81	12,35	-5,46	30,66	0,001
FIM	87,19	96,6	9,41	10,79	0,001

En nuestro estudio, las fracturas más prevalentes fueron cadera en un 28%, vértebra en un 25% y distales de radio con un 21%. Actualmente no hemos hallado estudios de unidades de prevención de caídas que aporten datos que nos permitan comparar en este sentido. Ya comentamos recientemente que el gran reto del siglo XXI debería ser la creación de unidades multiprofesionales de fractura osteoporótica en busca a reducir la incidencia de las fracturas mayores por fragilidad ósea (vertebra, pelvis, cadera y húmero) y en especial la de cadera<sup>18</sup>. Por ello creemos que hemos de redirigir nuestros esfuerzos en la prevención secundaria post fractura, en su doble versión de tratar la osteoporosis y las caídas, en aquellas personas que ya han tenido una fractura por fragilidad ósea.

A diferencia de la propuesta en el plan funcional de una Unidad de Prevención de Caídas y de Fracturas Osteoporóticas de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología<sup>12</sup>, quienes recomendaban trabajar con la persona mayor que presentaba riesgo a caerse, o bien que ya se había caído con resultado o no de fractura osteoporótica, en nuestro estudio nos centramos en trabajar con personas que, si bien pueden tener riesgo de caída, o caídas previas, deben tener todas ellas antecedente de fractura por fragilidad ósea. Nos hemos planteado esta modificación,

siguiendo las recomendaciones del programa Capture the Fracture de la IOF, en que es este grupo poblacional, con fractura osteoporótica previa, quien más se beneficia de la intervención farmacológica<sup>2</sup>. En esta línea creemos que es esta población quien más pudiera beneficiarse de las Unidades de Prevención de Fracturas y Caídas, teniendo en cuenta que para demostrarlo hacen falta estudios con diseño y metodología robusta.

Nuestro objetivo, como grupo multidisciplinar y multinivel, en el marco de la FLS era conseguir implementar una Unidad de Prevención de Fracturas y Caídas en el contexto de la prevención secundaria en fractura osteoporótica o por fragilidad ósea, siendo conocedores de las dificultades que supone la organización de circuitos de derivación y el reclutamiento de pacientes, debido a las diferentes instituciones sanitarias que integran la FLS Anoia.

Por último, pero no menos importante, destacar el grado de satisfacción de los participantes con una nota media de 9,7 puntos sobre 10, siendo este uno de los aspectos clave en la adherencia durante la intervención.

Creemos que el mejor aprendizaje que podemos aportar deriva en incentivar la implementación de la EPFiC en el sistema sanitario público, así como planes estratégicos en salud comunitaria por parte de los Ayuntamientos para garantizar la adherencia a la actividad física terapéutica que ya se ha iniciado con la EPFiC y que, sin duda alguna, necesita de una continuidad en la comunidad.

## LIMITACIONES

Por ser un estudio descriptivo no podemos correlacionar los hallazgos de mejora funcional a la disminución, o no, de caídas ni de nuevas fracturas en esta población diana. Por otro lado, el cuestionario de satisfacción es de uso interno y no validado.

Sin embargo, estas limitaciones han sido y son elementos de mejora en la investigación de nuevos estudios que ya hemos iniciado.

## CONCLUSIONES

Nuestro trabajo refleja que el perfil del paciente post fractura por fragilidad ósea atendido en la EPFiC de la Fundación Sanitaria San José (FSSJ) de Igualada en el marco de la FLS Anoia, se corresponde a una mujer de 80,2 años, con fractura de cadera, Tinetti 22,09, Daniels en EIE, EID, ESE y ESD de 3,95, 4:05, 3,81, 3,91 respectivamente, SPPB de 6,63, TUG de 17,81 y FIM de 87,19 puntos.

En el momento del alta, después del tratamiento grupal de 24 sesiones, se objetiva de forma estadísticamente significativa, mejora en las puntuaciones de todas las escalas valoradas. Ello se correlacionaría con una disminución en el riesgo de caída; sin embargo, no sabemos si ello se correlaciona con una reducción del número de caídas y, de forma concreta, con una reducción de número de nuevas fracturas por fragilidad ósea, siendo necesario futuros estudios con una metodología muy robusta.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C; IOF Fracture Working Group (2013) Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 24:2135-2152.
- www.capturethefracture.org.
- Zidén L. Life after hip fracture. Impact of home rehabilitation versus conventional care and patients' experiences of the recovery process in a short-and long-term perspective. Institute of Neuroscience and Physiology at Sahlgrenska Academy. University of Gothenburg. 2008.
- Diong J, Allen N, Sherrington C. Structured exercise improves mobility after hip fracture: a meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med.* 2015;0:1-11.
- Zidén L, Häggblom-Kronlöf G, Gustafsson S, Lundin-Olsson L, Dahlin-Ivanoff. Physical Function and Fear of Falling 2 Years After the Health-Promoting Randomized Controlled Trial: Elderly Persons in the Risk Zone. *The Gerontologist* 2013; Vol. 54, No. 3, 387-397. doi:10.1093/geront/gnt078.
- Lopez P, Izquierdo M, Radaelli R, Sbruzzi G, Grazioli R, Pinto RS, Cadore EL. Effectiveness of Multimodal Training on Functional Capacity in Frail Older People: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Aging Phys Act.* 2018 Jul 1;26(3):407-418. doi: 10.1123/japa.2017-0188. Epub 2018 Jul 10.
- Izquierdo M, Casas-Herrero A, Martinez-Velilla N, Alonso-Bouzon, C., Rodriguez-Manas, L., & en representación del Grupo de I. (2017). [An example of cooperation for implementing programs associated with the promotion of exercise in the frail elderly. European Erasmus + <<Vivifrail>> program]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52, 110-111.
- Duaso E, Miralles R (dir), Tomás S (dir). Efecte d'un nou model d'atenció en pacients majors de 69 anys amb fractura de maluc ingressats a la unitat geriàtrica d'aguts (UGA) de l'Hospital d'Igualada [tesis doctoral en internet] [Barcelona] Universitat Autònoma Barcelona, 2015. Recuperado a partir de: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_385728/edm1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_385728/edm1de1.pdf).
- Gamboa-Arango A, Duaso E, Malafarina V, Formiga F, Marimon P, Sandiunenge M, Salgado MT, Escalante E, Lumbreras C, Tarrida A. Prognostic factors for discharge to home resident at home 12 months after hip fracture: an Anioa hip study. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Aug 3. Doi: 10.1007/s40520-019-01273-0.
- Gamboa-Arango A, Duaso E, Formiga F, Marimon P, Sandiunenge M, Salgado MT, Escalante E, Lumbreras C, Tarrida A. Prognostic factors of good functionality at 12 months of a hip fracture Malu. Anioa Study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019 Jul 31. Pi: S1888-4415(19)30110-9. Doi: 10.1016/j.recot.2019.06.007.
- Roca F, et all. Experiencia de una Unidad de Caídas de un Hospital de cuidados intermedios. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49(2):69-71.
- Duaso E, Casas A, Formiga F, Lázaro del Nogal M, Salvà A, Marcellán T y Navarro C, Grupo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Unidades de prevención de caídas y fracturas osteoporóticas. Propuesta del Grupo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(5):268-274.
- Finnegan S., Bruce J., Skelton D., Withers E., Lamb S. Development and delivery of an exercise programme for falls prevention: the Prevention of Falls Injury Trial 8PreFIT). *Physiotherapy* 104(2018);72-79.
- Bruce J., Lall R., Withers EJ., et al. A cluster randomised controlled trial of advice, exercise or multifactorial assessment to prevent falls and fractures in community-dwelling older adults: protocol for the prevention of falls injury trial (PreFIT). *BMJ Open* 2016;6:e009362.
- Sherrington C, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 31;1:CD012424.
- Zhao R, Feng F, Wang X. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Epidemiol.* 2017 Feb 1;46(1):149-161. doi: 10.1093/ije/dyw142.
- Hopewell S., Copesey B., Nicolson P, Adedire B., Boniface G., Lamb S. Multifactorial interventions for preventing falls in older people living in the community: a systematic review and meta-analysis of 41 trials and almost 20 000 participants. *Br J Sports Med.* 2019 Aug 21. pii: bjsports-2019-100732. doi: 10.1136/bjsports-2019-100732.
- Duaso E, Gamboa A, Marimón P, Sandiunenge M, Grados MD, Salgado MT, Casanovas MM, Garriga A. Mejorando la atención del paciente mayor ingresado por fractura de cadera. ¿Hemos de avanzar?. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54:241-247.

