

**EFFECTOS DE UNA INTERVENCIÓN CON DOSIS
ALTAS DE CALCIDIOL Y TERAPIA FÍSICA EN
LA SUPERVIVENCIA Y FUNCIONALIDAD DE
PACIENTES CON UNA FRACTURA
OSTEOPORÓTICA DE FÉMUR**

Tesis doctoral

Ana María Laiz Alonso

Universitat Autònoma de Barcelona

2012

EFECTOS DE UNA INTERVENCIÓN CON DOSIS
ALTAS DE CALCIDIOL Y TERAPIA FÍSICA EN LA
SUPERVIVENCIA Y FUNCIONALIDAD DE
PACIENTES CON UNA FRACTURA
OSTEOPORÓTICA DE FÉMUR

Memoria presentada por Ana María Laiz Alonso para
optar al grado de Doctora por la Universitat Autònoma
de Barcelona

Director de tesis: Dr Jordi Casademont i Pou
Dr Jordi Farrerons i Minguella

Departamento de Medicina
Unidad Docente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona 2012

AGRADECIMIENTOS.

A todos los que día a día con sus palabras de ánimo y con su apoyo me ayudaron a realizar este trabajo.

A quién dedicó horas y paciencia en su dirección y coordinación.

Y muy especialmente a quienes soportaron mis malos momentos en silencio.

ABREVIATURAS

Ca. Calcio. Calcium.

CaSR. Receptor del calcio.

DBP/ VDBP. Proteína transportadora de la vitamina D.

DM. *Diabetes mellitus*.

DMO. Densidad Mineral Ósea.

DS. Desviación típica.

ECF. Fluido extra-celular.

HTA. Hipertensión arterial.

IOF. Fundación Internacional de Osteoporosis.

IOM. Instituto de Medicina Americano.

N. Newton

NOF. National Osteoporosis Foundation.

PTH. Paratohormona.

RRC. Riesgo relativo compuesto.

UI. Unidades Internacionales.

VDR. Receptor de la vitamina D

Vitamina D₃. Colecalciferol.

Vitamina D₂. Ergocalciferol.

1,25(OH)₂D. Calcitriol. 1,25-dihidroxitamina D

25(OH)D. Calcifediol. Calcidiol. 25 hidroxivitamina D

ÍNDICE

1-INTRODUCCIÓN.

.....	8
1.1-FRACTURA DE FÉMUR Y MORTALIDAD.....	11
1.1.1-FACTORES PREDISPONENTES DE MORTALIDAD POST-FRACTURA DE FÉMUR.....	12
1.1.2-MEDIDAS PREVENTIVAS DE MORTALIDAD POST-FRACTURA DE FÉMUR.....	13
1.2-VITAMINA D.....	14
1.2.1-FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D.....	14
1.2.2-EFECTOS DE LA VITAMINA D EN EL HUESO.....	20
1.2.3-EFECTOS DE LA VITAMINA D EN EL MÚSCULO.....	21
1.2.4-EFECTOS EXTRAÓSEOS DE LA VITAMINA D.....	23
1.2.5-VITAMINA D Y MORTALIDAD.....	24
1.2.6-NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D.....	25
1.3-CONCLUSIONES DE LA INTRODUCCIÓN.....	33
1.4-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	35

2-HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

.....	38
-------	----

3-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

.....	42
-------	----

4-MATERIAL Y MÉTODOS.

.....	46
4.1-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	48
4.2-RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	49
4.3-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	54
4.4-PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
4.5-ASPECTOS ÉTICOS.....	65

5-RESULTADOS DEL ESTUDIO INTERVENCIÓN.....

.....	68
5.1-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA BASAL.....	72
5.2-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 1.....	77
5.3-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 2.....	83
5.4-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 3.....	84
5.5-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 4.....	85
5.6-DESCRIPCIÓN DE VARIABLES Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA VISITA A LOS 4 AÑOS.....	92

6-RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.

.....	94
6.1-DESCRIPCIÓN DEL TOTAL DE LA MUESTRA.....	96
6.2-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A LOS 4 AÑOS EN TOTAL DE LA MUESTRA.....	98

7-DISCUSIÓN

.....	106
7.1- ESTUDIO DE INTERVENCIÓN.....	108

7.2-ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE TODA LA POBLACIÓN A ESTUDIO.	128
8-CONCLUSIONES.	
.....	134
9-ANEXOS	
.....	140
1-PLAN DE TRABAJO.	142
2- HOJA DE RECOMENDACIÓN DE EJERCICIOS.	150
3-ÍNDICE DE CHARLSON.	154
4- ESCALA DE DETERIORO GLOBAL DE REISBERG.	156
5- ÍNDICE DE BARTHEL.	158
6- CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS. ECOS 16.	162
7- HOJA DE INFORMACIÓN.	168
8-CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	176
10-BIBLIOGRAFIA.	
.....	178

1-INTRODUCCIÓN.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro de su micro-arquitectura, que da como resultado un aumento en la fragilidad ósea y por tanto un aumento en la susceptibilidad para padecer una fractura (Cummings, Melton 2002). El 50% de mujeres que la padecen y el 20% de los hombres de más de 50 años tendrán una fractura por fragilidad a lo largo de su vida (Department of Health and Human Services 2004), lo que convierte la osteoporosis en un importante problema de salud pública (Melton, Cooper 2001). De todas las fracturas causadas por la osteoporosis, la de cadera es sin duda la que tiene más repercusiones. Suele producirse como consecuencia de una caída y provoca mayor mortalidad que cualquier otra (Melton, Cooper 2001). Los pacientes con fractura osteoporótica de cadera que sobreviven, además de todas las complicaciones médicas generadas por la intervención y el ingreso hospitalario, tienen incrementado el riesgo de padecer una nueva fractura en cualquier otra localización (Kanis et al. 2004).

La recuperación “ad integrum” del estado funcional pre-fractura no es habitual. Sólo la consiguen entre el 10-60% de los pacientes, dependiendo de la situación previa a la fractura y de diversas circunstancias post-fractura, como el tiempo hasta la cirugía, complicaciones médicas o calidad de la rehabilitación (Marottoli, Berkman & M. 1992, Magaziner et al. 2000)

La incidencia de fractura de fémur aumenta exponencialmente con la edad y varía sustancialmente entre las diferentes poblaciones estudiadas, aunque son la edad, el descenso en la masa ósea y las caídas ligadas a ésta las causas principales de fractura en la mayoría de regiones del mundo (Van Staa et al. 2001, Anonymous 2002).

Los datos epidemiológicos sobre fractura de cadera y su impacto socioeconómico en nuestro entorno son escasos. La mayoría de los trabajos

publicados son de ámbito local (Altadill Arregui et al. 1995, Arboleya et al. 1997, Guerra-Garcia et al. 2011, Herrera et al. 2006). De ellos, el más importante en cuanto al tamaño de la muestra es el realizado por Díez et al. que estudiaron el gasto producido por la atención de las fracturas osteoporóticas de fémur acaecidas en Barcelona durante el año 1984, recogiendo todos los casos ocurridos en residentes de 45 años o más (Diez et al. 1989). Durante el período estudiado se produjeron en Barcelona 1358 fracturas. Se realizaron 1269 intervenciones quirúrgicas con 408 implantes protésicos. La estancia media hospitalaria fue de 23 días y se estimó un coste medio por fractura de 3000 euros. Si lo extrapolamos a toda España, asumiendo la misma incidencia y costes que en Barcelona, el resultado son 33000 fracturas con un gasto anual de 96 millones de euros, a lo cual habría que sumar el incremento de la población de más de 65 años que ha habido en este tiempo (Diez et al. 1989).

1.1-FRACTURA DE FÉMUR Y MORTALIDAD.

Los estudios realizados al cabo de un año de la fractura, muestran cifras de mortalidad que oscilan entre el 15-30%, siendo el 25% la más ampliamente reportada (Farahmand et al. 2005, Jiang et al. 2005, Lee, Chua & Howe 2007, Peterson et al. 2008, Paksima et al. 2008, Maggi et al. 2009, Maggi et al. 2009, Vaseenon et al. 2010, Kannegaard et al. 2010, Haentjens et al. 2010, Kreutzfeldt, Haim & Bach 1984, Richmond et al. 2003, Parker, Pryor & Myles 2000, Sernbo, Johnell 1993, Trombetti et al. 2002). Los índices más altos de mortalidad ocurren en los primeros 6 meses, fase en la que se producen casi la mitad de las muertes. A medida que transcurre el tiempo, el porcentaje disminuye, aunque parece que el riesgo de mortalidad se mantiene durante los 5 o incluso 10 años posteriores a la fractura

(Abrahamsen et al. 2009, Paksima et al. 2008, Haentjens et al. 2010, Bliuc et al. 2009, Forsen et al. 1999, Empana, Dargent-Molina & Breart 2004).

La mortalidad asociada a la fractura de fémur ha sido estudiada desde diferentes puntos de vista. La mayoría de estudios se refieren a factores predisponentes asociados a mortalidad, factores socioeconómicos debidos al gasto que la atención de las fracturas de fémur y sus complicaciones posteriores generan y medidas preventivas farmacológicas y no farmacológicas (Browner et al. 1996, Abrahamsen et al. 2009, Burgos et al. 2008, Sosa Henriquez et al. 1993).

1.1.1-Factores predisponentes de mortalidad post-fractura de fémur.

En términos generales la fractura de fémur genera un incremento del riesgo relativo de mortalidad que duplica al de la población control de su misma edad y sexo sin fractura. Es mayor entre los varones y al aumentar la edad de los pacientes el exceso de mortalidad por fractura es menos marcado, ya que con la edad también aumenta la mortalidad por otras causas (Abrahamsen et al. 2009, Maggi et al. 2009, Kannegaard et al. 2010, Bliuc et al. 2009, Forsen et al. 1999, de Luise et al. 2008, Brossa Torruella et al. 2005).

Las causas de muerte más habituales dentro del primer mes post-fractura son las complicaciones postoperatorias, aunque un porcentaje muy elevado, el 43%, se debe a enfermedades previas del paciente no tratables (Foss, Kehlet 2005). Las muertes que ocurren durante los meses o años posteriores a la fractura se deben fundamentalmente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades pulmonares. La propia fractura, sin embargo, también contribuye como causa directa.

Según datos recientes de EEUU, Canadá y Europa, pese a que la población anciana del mundo ha aumentado de manera muy rápida, el número de fracturas de cadera parece haberse estabilizado en los últimos años (Brauer et al. 2009, Brauer et al. 2009, Leslie et al. 2009, Icks et al. 2008, Chevalley et al. 2007, Nieves et al. 2010, Abrahamsen, Vestergaard 2010, Abrahamsen, Vestergaard 2010) en contra de las expectativas previstas para el 2050 (Johnell 1997). Sin embargo los motivos de esta reducción o al menos estabilización en la tasa de fracturas en los últimos 10-15 años, se desconocen. Se han sugerido como posibles causas, el empleo de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, cambios en el estilo de vida o incluso el posible efecto de una cohorte más sana y con mejor estado funcional (Brauer et al. 2009, Abrahamsen, Vestergaard 2010).

1.1.2-Medidas preventivas de mortalidad post-fractura de fémur.

Estudios sobre nutrición con una cantidad adecuada de vitamina D y calcio demuestran su papel fundamental y sinérgico en el mantenimiento de una salud osteomuscular óptima y se considera como el primer paso en el tratamiento de la osteoporosis, cuya finalidad es reducir el número de fracturas (Kanis et al. 2008, Bischoff-Ferrari et al. 2009).

La instauración de un tratamiento para la osteoporosis tras la fractura de fémur con calcio, vitamina D y bisfosfonatos, presenta una disminución relevante y significativa de mortalidad en los años posteriores. Dicha afirmación ha sido observada en varios estudios recientes de casos y controles (Lyles et al. 2007, Cameron et al. 2010, Nurmi-Luthje et al. 2009).

1.2-VITAMINA D.

Un aporte insuficiente de vitamina D, incluso en dietas repletas de calcio, reduce la absorción intestinal de éste y pone en marcha una cascada bioquímica que origina una disminución de la densidad mineral ósea y aumento del riesgo de fractura (Chapuy et al. 2002, Lips 2001).

1.2.1-Fisiología de la vitamina D.

Hay sólo dos fuentes de aporte de vitamina D al organismo: la primera representa el 90% del total y es a través de la transformación del 7-dehidrocolesterol de la piel por exposición a la radiación ultravioleta B del sol. La segunda es por la absorción intestinal a partir de la dieta (Holick MF 2006).

Al hablar de vitamina D de forma genérica nos referimos tanto a la vitamina D₃ (colecalfiferol), como a la vitamina D₂ (ergocalciferol). La primera se genera en la piel o bien se ingiere directamente en forma de suplementos o alimentos (aceite de hígado de bacalao). La segunda, de origen vegetal, puede ser producida por la irradiación ultravioleta sobre un tipo de levaduras y se utiliza para enriquecer alimentos y como suplemento dietético.

Otra forma de clasificación de estos dos tipos de vitamina D es en base a su origen endógeno (vitamina D₃ generada en la piel) ó exógeno (vitamina D₂ y vitamina D₃, ingerida en forma de suplementos o con la dieta).

La vitamina D es considerada una hormona ya que después de ingerida o sintetizada en la piel tiene que metabolizarse, vía hígado y riñón, hasta transformarse en su forma activa (Norman A.W 2003).

La vitamina D aportada por la alimentación se absorbe a nivel del duodeno y yeyuno. No requiere digestión previa para su absorción, que se efectúa mediante un mecanismo de difusión pasiva que la hace lenta e incompleta. No existe control sobre esta etapa, de forma que se absorben cantidades tan grandes como sean ingeridas, tanto de D_2 como de D_3 . Una vez alcanza la vía linfática, penetra en la circulación sanguínea, unida a una proteína específica, la DBP o VDBP (vitamin D binding proteín) (Rapado Errazti A 2000).

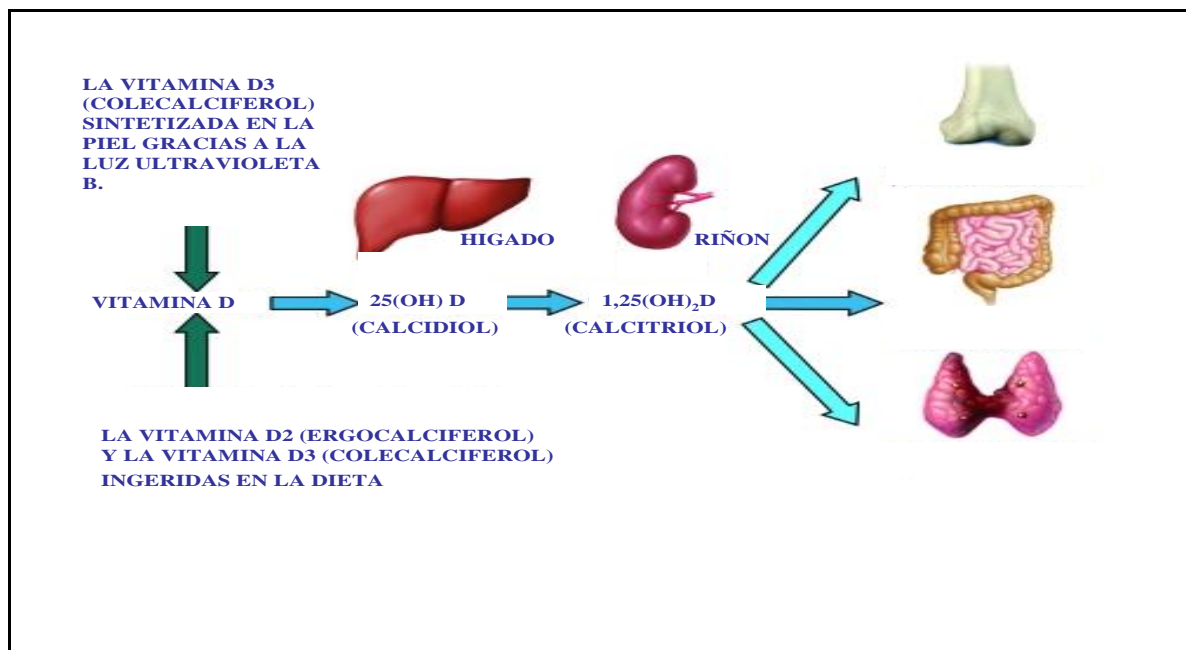
La vitamina D también se sintetiza en la piel cuando se expone a la acción de la luz solar o de ciertos tipos de luz artificial. La radiación ultravioleta (longitudes de onda entre 290 y 315 nm) penetra en la epidermis y se produce la transformación de provitamina D_3 o 7-dehidrocolesterol en previtamina D_3 . Esta forma biológicamente inerte sufre un reajuste en las tres capas de la epidermis hasta convertirse en la vitamina D_3 o colecalciferol, que es transportada a la circulación por la proteína transportadora de la vitamina D.

Vía sanguínea, tanto el ergocalciferol como el colecalciferol, se acumulan en el hígado y allí sufren una hidroxilación en el carbono 25, reacción mediada por la 25 hidroxivitamina D_3 -hidroxilasa (25-OHase) pasando a la circulación en forma de calcifediol o calcidiol ($25-OHD_3$) (Rapado Errazti A 2000). Un aumento de ergocalciferol o colecalciferol genera aumentos en los niveles circulantes de calcidiol. Dado que la vida media de este último es larga, se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina D (Holick 2007).

Este calcidiol unido a la DBP pasa a la sangre y es conducido hasta el riñón donde constituye el sustrato para la formación de calcitriol ($1,25(OH)_2D_3$), forma metabólicamente activa de la vitamina D (Holick MF 2006, DeLuca 2004, Dusso, Brown & Slatopolsky 2005). La formación de la vitamina D

activa se realiza fundamentalmente en las células tubulares renales, gracias a una segunda hidroxilación del calcidiol en la posición 1 alfa realizada por la enzima 25 hidroxivitamina D₃-1 α -hidroxilasa (Rapado Errazti A 2000). Este mecanismo guarda una regulación estricta, que depende de las necesidades de cada persona, pero aunque el riñón (concretamente las células del túbulo contorneado proximal) es el principal órgano donde están ubicadas estas hidroxilasas, otros tejidos y células como los macrófagos activados, queratinocitos, intestino, etc.. pueden llevar a cabo la síntesis del calcitriol (Quesada Gómez JM, Luque F 2000) (Figura 1).

Figura 1- Metabolismo de la vitamina D.

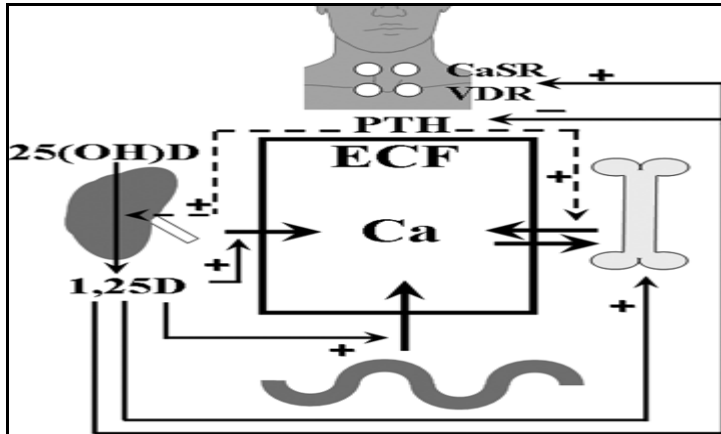


1,25(OH)₂D=1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol; 25(OH)D=25-hidroxivitamina D,calcifediol o calcidiol.

A partir de este momento y gracias a su función calciotropa el calcitriol induce la absorción intestinal de calcio, controla el remodelado óseo, suprime la síntesis de PTH en las paratiroides y la reabsorción de calcio en el riñón. Con ello ayuda a mantener los niveles correctos de calcio en el fluido extracelular, para garantizar el correcto funcionamiento de la

fisiología celular y la integridad del esqueleto (Holick MF 2006, DeLuca 2004, Dusso, Brown & Slatopolsky 2005) (Figura 2).

Figura 2. Papel de la 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) en la homeostasis del calcio.



1,25D (calcitriol), calcio (Ca), fluido extracelular (ECF), receptor de calcio (CaSR), receptor de la vitamina D (VDR).

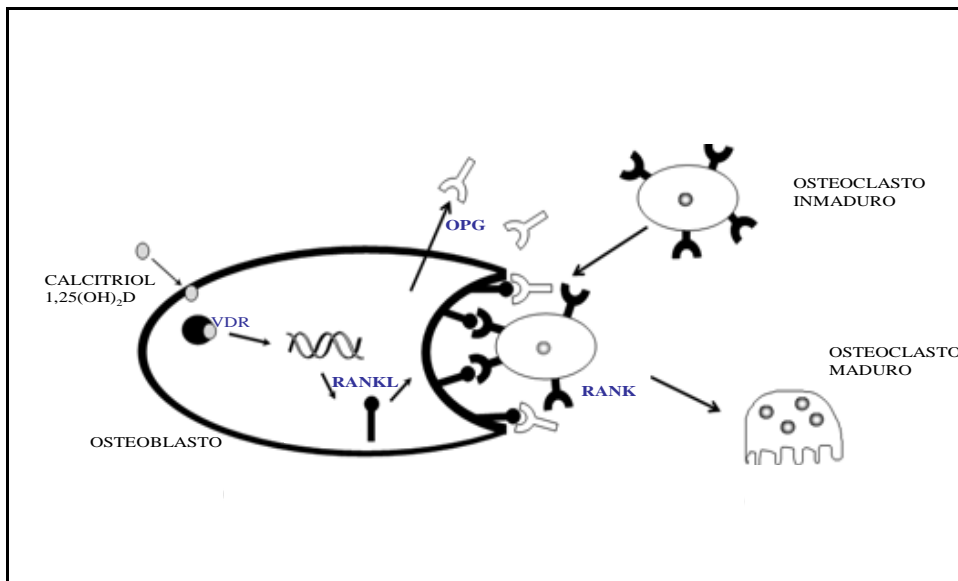
El catabolismo del calcitriol o vitamina D activa está mediado por la 25-hidroxivitamina D₃-24R-hidroxilasa y controlado por el propio calcitriol. Esta hidroxilasa reduce las concentraciones plasmáticas de la vitamina D activa cuando están elevadas y da lugar a más de 30 metabolitos, de los cuales la 24, 25-vitamina D₃ es el más importante (Rapado Errazti A 2000).

Cuando se produce una deficiencia de vitamina D, la absorción de calcio disminuye y los sensores del calcio en las glándulas paratiroides responden con un aumento de la PTH, cuya función es mantener la calcemia a niveles adecuados actuando sobre el riñón y sobre el hueso. En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado y disminuye la reabsorción de fósforo. Ambos, PTH e hipofosfatemia van a estimular la formación de vitamina D activa (Holick MF 2006, Holick 2007). En el hueso aumenta la producción del ligando del RANK (RANKL) en los osteoblastos. El RANKL es una proteína de señalización que forma parte de la superfamilia

del TNF y que se ha identificado como mediador fundamental en la formación, función y supervivencia del osteoclasto. Así pues, este RANKL se une a su receptor RANK situado sobre los osteoclastos y activa su maduración y por tanto su función resortiva. De esta forma, el calcio y el fósforo son liberados a la circulación sanguínea para restaurar los niveles séricos.

De igual modo, si el aporte de calcio al organismo es inadecuado, la vitamina D se une a través de su receptor (VDR) a los osteoblastos y provoca cambios semejantes a los de la PTH, induciendo la formación de RANKL y ayudando así, en la homeostasis del calcio (Figura 3).

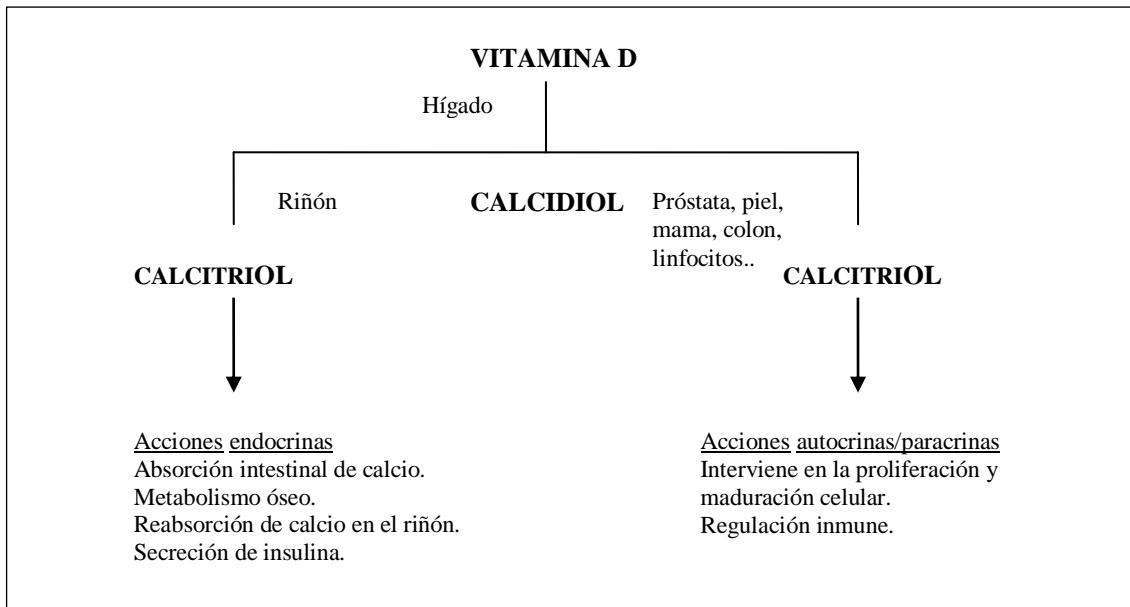
Figura 3. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) regula la osteoclastogénesis.



La unión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR (receptor de la vitamina D), incrementa la expresión del ligando del RANK (RANKL) en la superficie del osteoblasto. RANKL interacciona con su receptor, RANK y promueve la maduración del osteoclasto. Además esta unión también suprime la expresión de osteoprotegerina (OPG), cuya función es unirse al RANKL y bloquear la osteoclastogénesis mediada por el RANK.

El receptor de la vitamina D se encuentra en la mayoría de los tejidos y células normales o neoplásicas (Holick MF 2006), como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros. En estos tejidos se encuentra también la enzima activadora 25 hidroxivitamina D₃-1 α -hidroxilasa (en estas localizaciones no regulada por la PTH) y enzimas inactivadoras como la 25-hidroxivitamina D₃-24R-hidroxilasa, capaces de catabolizar la vitamina D activa y transformarla en un compuesto inactivo. La presencia del receptor de la vitamina D en estas células y tejidos hace que la vitamina D activa regule diferentes procesos como: la transcripción del 3% del genoma humano, el crecimiento y maduración celular, la inhibición en la producción de renina, el estímulo en la secreción de insulina y la función de los macrófagos y de los linfocitos B y T activados entre otras (Binkley et al. 2008). Por tanto y según lo descrito previamente, la vitamina D interviene en multitud de procesos biológicos extraóseos que le confieren importantes implicaciones en la salud. Los mejor caracterizados son: la disminución del riesgo de HTA (Forman et al. 2007), menor incidencia de cáncer y mortalidad oncológica (Giovannucci, Liu & Willett 2006, Gorham et al. 2007), menor riesgo de DM tipo I (Mathieu et al. 2005) y tipo II (Scragg et al. 2004) y menor prevalencia, incapacidad, riesgo de brotes y riesgo en general de padecer esclerosis múltiple (Soilu-Hanninen et al. 2008, Smolders et al. 2008) (Figura 4).

Figura 4. Producción renal y extrarrenal del calcitriol. Funciones de la vitamina D activa (calcitriol).



1.2.2-Efectos de la vitamina D en el hueso.

La vitamina D es esencial en la mineralización y en la regulación del metabolismo óseo. Un déficit importante y mantenido de vitamina D con niveles séricos de calcidiol <10 ng/mL produce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

Diferentes estudios observacionales asocian niveles bajos en sangre de vitamina D con niveles bajos de densidad mineral ósea (DMO) (Bischoff-Ferrari et al. 2009a). De igual modo también se observa una mayor pérdida de masa ósea en ancianos con niveles bajos de vitamina D, respecto al grupo con niveles normales (Ensrud et al. 2009). Además de la pérdida en la masa ósea, diferentes autores con población europea y norteamericana (Melhus et al. 2010, van Schoor et al. 2008, Cauley et al. 2008, Cauley et al. 2010) demuestran un incremento en el riesgo de fracturas en ancianos con niveles bajos de vitamina D en sangre, respecto a población con niveles normales.

Estudios de intervención con suplementos con calcio y vitamina D demuestran frenar la pérdida y aumentar levemente la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas (Jackson et al. 2006) y ancianos (Zhu et al. 2008, Grados et al. 2003, Chapuy et al. 1992). Pero cuando dichos suplementos con vitamina D se han utilizado para valorar la reducción de fracturas, los resultados han sido muy variables en función de la dosis utilizada, de su administración con o sin calcio conjuntamente ó de la población a estudio. Así pues, la mayoría de los metanálisis realizados muestran que la vitamina D sin calcio reduce levemente el riesgo de la fractura osteoporótica. Se han observado menos fracturas periféricas, incluida la de cadera, con disminuciones cercanas al 20%, al utilizar dosis diarias de vitamina D superiores a 700 UI al día o cuando se alcanzan niveles sanguíneos de vitamina D >30 ng/mL (Bischoff-Ferrari et al. 2009b). Por el contrario dosis inferiores a 400 UI no han demostrado efectos antifractura. Otros metanálisis muestran reducción en el número de fracturas solo cuando se suministran conjuntamente 1200 mg de calcio y 800 UI diarias de vitamina D (Boonen et al. 2007, Tang et al. 2007).

También se ha mostrado una reducción en el número de fracturas cuando se utiliza en personas institucionalizadas con niveles sanguíneos de calcidiol bajos, según una revisión Cochrane del 2009 (Avenell et al. 2009).

Pese a todo, se han publicado estudios que no han logrado demostrar que los suplementos de vitamina D, con o sin calcio, logren reducir las fracturas (Jackson et al. 2006, Sanders et al. 2010).

1.2.3-Efectos de la vitamina D en el músculo.

La identificación de receptores de vitamina D (VDR) en el tejido muscular y la publicación de estudios que apoyan la hipótesis de que la insuficiencia

de vitamina D puede afectar de manera desfavorable la función neuromuscular (Bischoff-Ferrari et al. 2004) y contribuir a la aparición de debilidad muscular, predominantemente proximal, sarcopenia y caídas (Visser et al. 2003, Sambrook et al. 2004) ha generado una nueva vía de investigación. Se trata de abordar la prevención de las fracturas osteoporóticas de fémur valorando el músculo y su relación con los niveles sanguíneos de vitamina D (Bischoff-Ferrari et al. 2004, Ceglia 2009).

Los estudios sobre vitamina D y músculo han estudiado diferentes aspectos siendo la fuerza muscular uno de ellos. Hay trabajos que muestran la eficacia de la vitamina D sobre la fuerza muscular, en ausencia de ejercicio (Moreira-Pfrimer et al. 2009), pero otros no consiguen demostrar el efecto de la misma sobre el descenso de la fuerza muscular debida a la involución de la edad (Ceglia 2009, Janssen, Samson & Verhaar 2002, Annweiler et al. 2009). En este sentido, estudios en diferentes grupos de poblaciones concluyen de forma mayoritaria que la vitamina D mejora la marcha, la velocidad y otros indicadores de salud física, pero no así la fuerza muscular, que precisa del entrenamiento con resistencia (Bunout et al. 2006, Dhesi et al. 2004, Houston et al. 2007, Stewart et al. 2009).

Otro de los aspectos estudiados en relación con la vitamina D y el músculo ha sido su efecto sobre las caídas. Gillespie et al en 2009, concluyen que la suplementación con vitamina D no reduce el riesgo de caídas, excepto en el grupo de pacientes con niveles séricos bajos de la misma (Gillespie et al. 2009). En este sentido, Sanders et al, realizaron un estudio en un grupo de mujeres no institucionalizadas, con una dosis oral, anual de 500.000 UI de vitamina D oral y observaron un aumento en el número de caídas y fracturas (Sanders et al. 2010).

Por tanto y pese al efecto teórico de la vitamina D sobre el músculo parece evidente la necesidad de ejercicio para mejorar la fuerza muscular además

de la intervención sobre otros factores de riesgo de discapacidad potencialmente modificables.

1.2.4-Efectos extraóseos de la vitamina D.

La vitamina D es considerada por muchos como una auténtica hormona debido a sus importantes implicaciones en muchas de las funciones de nuestro organismo.

Es capaz de regular el sistema inmunitario al actuar como una citocina capaz de interaccionar con otras citocinas de la respuesta inmunitaria y ser necesaria para la producción de la calcitriol, una sustancia bactericida producida por los macrófagos (Edfeldt et al. 2010). Estudios clínicos demuestran su papel en la reducción de la tuberculosis activa en pacientes con niveles más altos de calcitriol respecto a las personas con niveles bajos (Nnoaham, Clarke 2008). Así mismo, se ha observado una mayor incidencia de infecciones respiratorias en las personas con niveles de calcitriol inferiores a 10 ng/mL (Ginde, Mansbach & Camargo 2009) y de bacteriemias en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (Braun et al. 2011).

La vitamina D también interviene en la diferenciación celular, inhibe la proliferación celular y reduce el crecimiento de tumores en animales de experimentación (Thacher, Clarke 2011). Diferentes estudios de casos y controles han encontrado un riesgo aumentado de cáncer orofaríngeo, de esófago, de páncreas y colorrectal en las personas con niveles bajos de vitamina D respecto a las personas con niveles normales de dicha vitamina (Giovannucci et al. 2006, Yin et al. 2009). Sin embargo, el aporte de calcio y vitamina D no ha demostrado efecto preventivo en el desarrollo de tumores (Thacher, Clarke 2011).

Algunos estudios observacionales han observado hipovitaminosis D en diferentes enfermedades con componente inmunológico, en especial la DM tipo 1, el asma y la esclerosis múltiple (Thacher, Clarke 2011). La incidencia de ésta última está aumentada en países de latitudes donde la exposición a los rayos ultravioleta del sol está muy reducida. Mujeres blancas con niveles altos de calcidiol en sangre, tienen un menor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple que las que presentan niveles insuficientes (Munger et al. 2006). Sin embargo, la suplementación con vitamina D a los pacientes que ya padecen la esclerosis múltiple no logra mejorar la enfermedad (Ascherio, Munger & Simon 2010). Pese a todo, publicaciones recientes demuestran un descenso en el número de brotes con dosis de 10.000 UI/día (Burton et al. 2010).

La vitamina D ha demostrado reducción de la mortalidad cardiovascular, al ser administrada en personas con niveles de calcidiol por debajo de 8 ng/mL (Dobnig et al. 2008). Sin embargo, su administración en forma de suplemento sobre población sana muestra una tendencia a la reducción del riesgo no significativa (Wang et al. 2010).

1.2.5-Vitamina D y mortalidad.

Se han realizado estudios observacionales relacionando niveles en sangre de vitamina D y mortalidad en diferentes poblaciones. Ginde et al, han observado un descenso de la mortalidad por cualquier causa en población americana no institucionalizada con niveles de calcidiol por encima de 40 ng/mL respecto a la que presentó valores por debajo de 10 ng/mL (Ginde et al. 2009). En enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos, los valores séricos bajos de calcidiol previos al ingreso han demostrado ser un buen predictor de mortalidad al mes, a los tres meses y al año (Braun et al.

2011). En mujeres ancianas en tratamiento con suplementos de vitamina D, Autier et al, publicaron un metanálisis con 18 ensayos clínicos, que a pesar de no tener como objetivo primario del estudio la mortalidad presentaban datos sobre la misma y mostraron una reducción de mortalidad del 7% (Autier, Gandini 2007). Por último, en pacientes a quienes se les instaura tratamiento para la osteoporosis tras una fractura de fémur con calcio, vitamina D y bisfosfonatos, varios estudios de casos y controles han observado una disminución relevante y significativa de la mortalidad en los años posteriores (Lyles et al. 2007, Cameron et al. 2010, Nurmi-Luthje et al. 2009).

1.2.6-Niveles adecuados de vitamina D.

Una vez demostrada la importancia de la vitamina D en el correcto funcionamiento, no solo óseo sino de todo el organismo, se plantea la necesidad de determinar sus niveles en sangre. Aunque durante años no ha existido consenso sobre los niveles óptimos de vitamina D, actualmente existe un interés creciente por establecerlos. Para ello se utiliza como principal indicador el metabolito de mayor vida media que es el calcidiol (Holick 2007). El problema lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida (Binkley et al. 2008).

Los datos para definir el umbral de vitamina D en sangre capaz de lograr los efectos beneficiosos previamente comentados son muy escasos. Sin embargo, utilizando marcadores alternativos como la densidad mineral ósea o la función de extremidades inferiores (Bischoff-Ferrari et al. 2004), muchos estudios observacionales han corroborado la existencia de una relación dosis-respuesta que indica que con niveles de calcidiol superiores a 30-40 ng/mL (75-100 nmol/L) en adultos, se consigue la máxima absorción intestinal de calcio (Holick, Chen 2008, Heaney et al. 2003) y los

niveles mas bajos de PTH, evitando así el hiperparatiroidismo secundario (Holick et al. 2005). Por este motivo, cada vez existe más acuerdo en aceptar estos niveles como los más beneficiosos para asegurar la salud ósea (Holick, Chen 2008, Dawson-Hughes et al. 2005).

En este sentido, la última recomendación publicada por la Sociedad de Endocrinología en sus “Guías de práctica clínica para la evaluación, prevención y tratamiento del déficit de vitamina D” considera que el déficit de vitamina D es muy común en todos los grupos de edad y por tanto se recomienda la suplementación diaria a los niveles máximos tolerables según la edad y las circunstancias clínicas individuales (Holick et al. 2011).

Si se quiere conseguir una media poblacional de 30 ng/mL se asume que la concentración sérica mínima deseable individual debería ser de 20 ng/mL (Roux et al. 2008).

Otra postura diferente es la publicada por el IOM (Instituto de Medicina Americano), para población general americana y canadiense, que recomienda como suficientes, niveles sanguíneos de vitamina D por encima de 20 ng/mL. La justificación de esta dosis la basan en que existen escasas evidencias de que niveles de vitamina D por encima de 30 ng/mL, en población sana, aporten beneficios en la prevención de caídas o fracturas respecto a la dosis de 20 ng/mL. Solo en ancianos y pacientes con riesgo medio y elevado, donde se ha demostrado que niveles por encima de 30 ng/mL reducen las fracturas de cadera y umbrales inferiores no han tenido efecto sobre las mismas, recomiendan superar los 30 ng/mL (Rosen, Gallagher 2011).

En términos generales, el umbral más aceptado como déficit de vitamina D son niveles por debajo de 30 ng/mL (75 nmol/L) (Thacher, Clarke 2011, Bischoff-Ferrari et al. 2006, Rosen 2011).

Muchos autores clasifican el déficit de vitamina D en tres niveles, hablando de insuficiencia severa para niveles de calcidiol menores de 10 ng/mL, insuficiencia moderada para los niveles entre 10 y 20 ng/mL e insuficiencia leve para niveles entre 20 y 30 ng/mL (Adams, Hewison 2010). Por tanto niveles ente 30-75 ng/mL parecen los más fisiológicos y recomendables.

Respecto a los valores superiores, algunos estudios toxicológicos parecen demostrar efectos indeseables por encima de 150 ng/mL (375 nmol/L) (Holick 2007, Heaney et al. 2003).

1.2.6.1. Niveles de vitamina D en la población.

La edad disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D. El descenso se inicia a partir de los 50 años de edad y a los 70, los niveles suelen ser cuatro veces menos que en la juventud (Martinez et al. 2001).

También las cremas protectoras solares pueden reducir o impedir la producción cutánea de vitamina D, al absorber la radiación responsable de la síntesis de la provitamina D en la piel. En un estudio realizado en Filadelfia, Matsuoka et al. describieron que las personas que usaban cremas protectoras solares durante más de un año presentaban niveles de vitamina D de 20 nmol/L (8ng/mL) significativamente más bajos que aquellas del grupo control de la misma zona geográfica, edad y sexo, cuyos niveles eran de 80-95 nmol/L (Matsuoka et al. 1987).

Otros factores que influyen sobre la síntesis de vitamina D cutánea son la hora del día de exposición al sol y el área cutánea expuesta. Una exposición corporal en traje de baño durante 20 minutos en verano es suficiente para producir un eritema capaz de generar en sangre una dosis de vitamina D equivalente a 15.000-20.000 UI.

También la latitud tiene marcados efectos en la síntesis cutánea de la vitamina ya que cuando el ángulo zenit de los rayos solares disminuye en invierno, la mayoría de los fotones ultravioleta responsables de la síntesis de provitamina D son absorbidos por la capa de ozono. Por tanto, las zonas por encima del paralelo 35° N, como ocurre en gran parte de la Península Ibérica desde mediados de octubre a mediados de abril, no ofrecen las condiciones necesarias para que sus habitantes sintetizen vitamina D en cantidades suficientes.

Una dieta habitual en nuestro país aporta sólo 100-200 UI diarias de vitamina D (Ubeda et al. 2007), ya que existen muy pocos alimentos la que contengan. Algunos de ellos son los aceites de hígado de pescado, el pescado azul y las yemas de huevo.

Por todos estos motivos, en la actualidad muchas personas no reciben el aporte suficiente de vitamina D. Se han descrito una tasas de insuficiencia que afectan al 60% de la población adulta y a cerca del 80% en mayores de 65 años (Lips et al. 2006, Vaqueiro et al. 2007, Larrosa et al. 2011, Bruyere et al. 2009). En determinados grupos, como ancianos con fractura osteoporótica, la tasa de hipovitaminosis D llega al 100% (Holick 2007). Estudios realizados en España (Gomez-Alonso et al. 2003, Calatayud et al. 2009, Mata-Granados, Luque de Castro & Quesada Gomez 2008, Aguado et al. 2000, Mezquita-Raya et al. 2001, Larrosa et al. 2001) demuestran resultados semejantes incluso con niveles de vitamina D inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia (Lips et al. 2001). Estos resultados, paradójicos en nuestro país y también en otros países mediterráneos se han intentado justificar argumentando que la falta de aporte dietético no se puede compensar con la síntesis cutánea (Quesada Gomez JM, Díaz curiel M 2010). Sin embargo, deben existir otros factores

implicados en esta deficiencia, que no muestra variaciones importantes entre estaciones (Gomez-Alonso et al. 2003).

A la vista de estos resultados y dado que se trata de un déficit que afecta a la población de forma global, se considera que la hipovitaminosis D es un problema mayor de salud mundial (Mithal et al. 2009) .

1.2.6.2. Recomendaciones de dosis y niveles sanguíneos de vitamina D.

A diferencia del calcio, las fuentes dietéticas de vitamina D son escasas, por lo que determinados grupos de población necesitan suplementos para satisfacer el aporte recomendado (Weaver, Fleet 2004). El problema clínico práctico es determinar el aporte de vitamina D que se precisa para conseguir las concentraciones séricas recomendadas (30-75 ng/mL). Dos factores clínicos importantes a tener en cuenta son la dosis basal y el peso del paciente, ya que una gran masa adiposa puede actuar como depósito de vitamina D (Wortsman et al. 2000).

Se ha determinado que 10 microgramos diarios de vitamina D₃ (400 UI) aumentan la concentración sérica de calcidiol en 6-12 nmol/L, pero la respuesta guarda una estrecha relación con la concentración basal de calcidiol (Heaney 2004). Estudios realizados con dosis equivalentes a 800 UI/ día de colecalciferol como el realizado por Binkley et al, que utilizaron conjuntamente alendronato y 5600 UI de vitamina D semanales consiguieron que el 92% de los pacientes con niveles de calcidiol menores a 15 ng/mL elevaran su concentración sérica hasta un mínimo de 20 ng/mL (50 nmol/L) después de 24 semanas de tratamiento (Binkley et al. 2009).

Las opiniones de los diferentes autores en cuanto a las dosis recomendadas para alcanzar en sangre niveles sanguíneos de vitamina D adecuados para

la protección del esqueleto han ido variando, con una tendencia al aumento de las mismas. Basándonos en los trabajos sobre reducción de fractura con vitamina D, Trivedi et al, en ancianos de ambos sexos que recibían un aporte dietético medio de calcio de 740 mg al día, demostró con un estudio extenso, doble ciego, que la administración intermitente de vitamina D en dosis altas de 100.000 UI de colecalciferol cada 4 meses (equivalente a 830 UI al día) disminuía significativamente la incidencia de todas las fracturas no vertebrales y las fracturas combinadas de cadera y antebrazo, aunque no la de fracturas de cadera aisladas (Trivedi, Doll & Khaw 2003a).

Revisiones posteriores coinciden en otorgarle a la vitamina D un efecto en la reducción del riesgo de fractura, que mejora cuando se añade calcio (Bergman et al. 2010), pero que es insuficiente para prevenir eficazmente la fractura en pacientes osteoporóticos (Boonen et al. 2007, Avenell et al. 2009, Lyons et al. 2007, DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group 2010, Smith et al. 2007).

A tenor de estos resultados, algunos autores opinan que el nivel mínimo adecuado en suero que es óptimo para ayudar a prevenir fracturas varía entre el 50-80 nmol/L. Sin embargo otros elevan esta concentración a cifras entre 70-80 nmol/L. Las dosis que recomiendan para conseguir niveles medios de 75 nmol/L, en población anciana de ambos sexos es al menos 800-1000 UI de vitamina D al día (Heaney et al. 2003, Dawson-Hughes et al. 2005, Rizzoli et al. 2008, Norman et al. 2007), excepto en determinados casos con niveles basales muy bajos donde se puede precisar una dosis de carga (Roux et al. 2008).

Algunos autores recomiendan dosis diarias superiores de 1000-2000 UI (Pearce, Cheetham 2010), con el fin de mejorar los niveles en sangre de calcidiol sin que ello haya supuesto ningún riesgo de toxicidad. A este respecto en 2007, un panel de expertos elaboró un documento de consenso

para las Guías Nutricionales de la Vitamina D (Norman et al. 2007) y en él declaran que el aporte máximo de seguridad de la vitamina D ingerida, establecido en 2000 UI diarias, debería ser reevaluado y aumentado para permitir la realización de estudios que valorasen el efecto de dosis altas de vitamina D en el mantenimiento de una mejor salud general. En ese mismo año, Hathcock et al. en una revisión sobre la seguridad de vitamina D basada en el riesgo de hipercalcemia concluyeron que el límite superior en la ingesta de vitamina D en adultos debería ser de 10.000 UI diarias (Hathcock et al. 2007). Esto indica que el dintel de seguridad está muy por encima de cualquiera de las cantidades recomendadas.

Actualmente, la IOF en su documento de posición (Dawson-Hughes et al. 2010) recomienda dosis de 2000 UI al día para poblaciones con obesidad, osteoporosis o baja exposición solar, es decir para personas con riesgo de niveles séricos bajos de calcidiol.

Para que pueda ejercer su efecto preventivo sobre el riesgo de fractura de fémur necesita ir acompañada de al menos 1000 mg de calcio, preferentemente aportados en la dieta siempre que sea posible (Kanis et al. 2008, National Osteoporosis Foundation).

También en la misma línea las “Guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrinológica, para la evaluación, tratamiento y prevención de la vitamina D” orientadas fundamentalmente al cuidado del paciente con riesgo alto de deficiencia proponen la suplementación diaria a los niveles máximos tolerados según la edad y las circunstancias clínicas del paciente (Holick et al. 2011).

Por último la IOM recomienda que niveles sanguíneos de vitamina D > 20 ng/mL son suficientes para proteger el esqueleto en la población general americana y canadiense. En pacientes osteoporóticos creen que los niveles

adecuados pueden ser diferentes pero necesitan más estudios para emitir una recomendación.

1.3-CONCLUSIONES DE LA INTRODUCCIÓN.

Con todo lo anteriormente expuesto, se puede afirmar que existe evidencia de:

1. La fractura de fémur es por sí misma causa de mortalidad.
2. Las cifras de mortalidad anual oscilan ente el 15-30% en función de la población estudiada. Siendo el 25% la más frecuentemente publicada.
3. La instauración de un tratamiento para la osteoporosis una vez producida la fractura ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad en los años posteriores.
4. La vitamina D actúa sobre diferentes mecanismos a nivel óseo y extraóseo de gran importancia para la salud del individuo.
5. La hipovitaminosis D está presente en la mayor parte de la población mundial por lo que representa es un problema mayor de salud.
6. Las recomendaciones actuales por parte de las diferentes instituciones están de acuerdo en recomendar un aporte diario a la población general. No existe una posición uniforme sobre los niveles sanguíneos idóneos, del tal forma que la IOM para población americana y canadiense recomienda valores de calcidiol sanguíneos >20 ng/mL y la IOF > 30 ng/mL.
7. Las “Guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrinológica, para la evaluación, tratamiento y prevención de la vitamina D” orientadas fundamentalmente al cuidado del paciente con riesgo alto de deficiencia, proponen la suplementación diaria a los niveles máximos tolerados, según la edad y las circunstancias clínicas del paciente. La IOF, para el grupo de pacientes con riesgo alto, obesidad u

osteoporosis propone dosis de 2000 UI. La IOM en cambio, aunque cree que probablemente se necesiten dosis más altas de las que están siendo utilizadas (800 UI/día) propone realizar más estudios en este grupo de población antes de emitir una recomendación.

1.4-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En definitiva el efecto de la vitamina D sobre el hueso y la musculatura debería conducir a una mejoría de la deambulaci3n. Por otro parte, la mayoría de estudios no demuestran su influencia aumentando la fuerza muscular si la intervenci3n no se combina con una adecuada terapia f3sica.

Existen muy pocos datos sobre el efecto que un tratamiento conjunto produciría sobre pacientes tras una fractura de f3mur de origen osteopor3tico. Por tanto, sería de inter3s la realizaci3n de un estudio de intervenci3n con una terapia mixta que incluyera calcidiol a dosis altas y ejercicios dirigidos a mejorar la fuerza en extremidades inferiores.

La poblaci3n diana sería el grupo de pacientes con fractura de f3mur osteopor3tica que previamente gozaran de una buena salud y autonomía. Con ello se pretende asegurar un adecuado cumplimiento de la terapia f3sica y seguimiento ambulatorio.

La aplicaci3n del tratamiento farmacol3gico recomendado en estos casos es decir, un bisfosfonato, calcio y colecalciferol, m3s una intervenci3n adicional con terapia f3sica y dosis altas suplementarias de calcidiol, podría mejorar la deambulaci3n al final de dicho periodo y tambi3n la supervivencia.

El fundamento de esta reducci3n de la mortalidad o mejoría en la supervivencia se sustenta en la influencia que el conjunto del tratamiento y fundamentalmente dosis altas de vitamina D ha demostrado sobre diferentes procesos biol3gicos 3seos y extra3seos.

Actualmente en España, no existe ning3n estudio que demuestre que en un grupo de pacientes con fractura de f3mur no traumática y con un nivel de autonomía total, el uso de una terapia combinada con dosis altas de

calcidiol y ejercicios de extremidades inferiores durante un año influya mejorando la supervivencia y funcionalidad al final del tratamiento.

La posibilidad de disponer de estos datos en nuestro entorno sería de una gran ayuda a la hora de elaborar los protocolos de tratamiento y de planificar la reinserción al entorno del que proceden los pacientes.

2-HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

Los pacientes con fractura de fémur de origen osteoporótico que además de la terapia habitual reciben tratamiento combinado con dosis altas de vitamina D y terapia física a realizar en domicilio presentan diferencias en la deambulación al cabo de un año y en la supervivencia al año y a los 4 años respecto a los pacientes que realizan únicamente el manejo habitual.

3-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo primario.

-Demostrar la mejoría en la supervivencia al año y a los 4 años de haber padecido una fractura de fémur de origen osteoporótico, en pacientes a los que se les realiza una intervención farmacológica con dosis altas de vitamina D y terapia física durante el primer año.

Objetivos secundarios.

-Evaluar la mejoría en la deambulaci3n, despu3s de haber padecido una fractura osteopor3tica de f3mur, tras una intervenci3n farmacol3gica y f3sica durante el primer a3o.

-Evaluar la densidad mineral 3sea y an3lisis corporal total, despu3s de haber padecido una fractura osteopor3tica de f3mur, tras una intervenci3n farmacol3gica y f3sica durante el primer a3o.

-Evaluar la calidad de vida, despu3s de haber padecido una fractura osteopor3tica de f3mur, tras una intervenci3n farmacol3gica y f3sica durante el primer a3o.

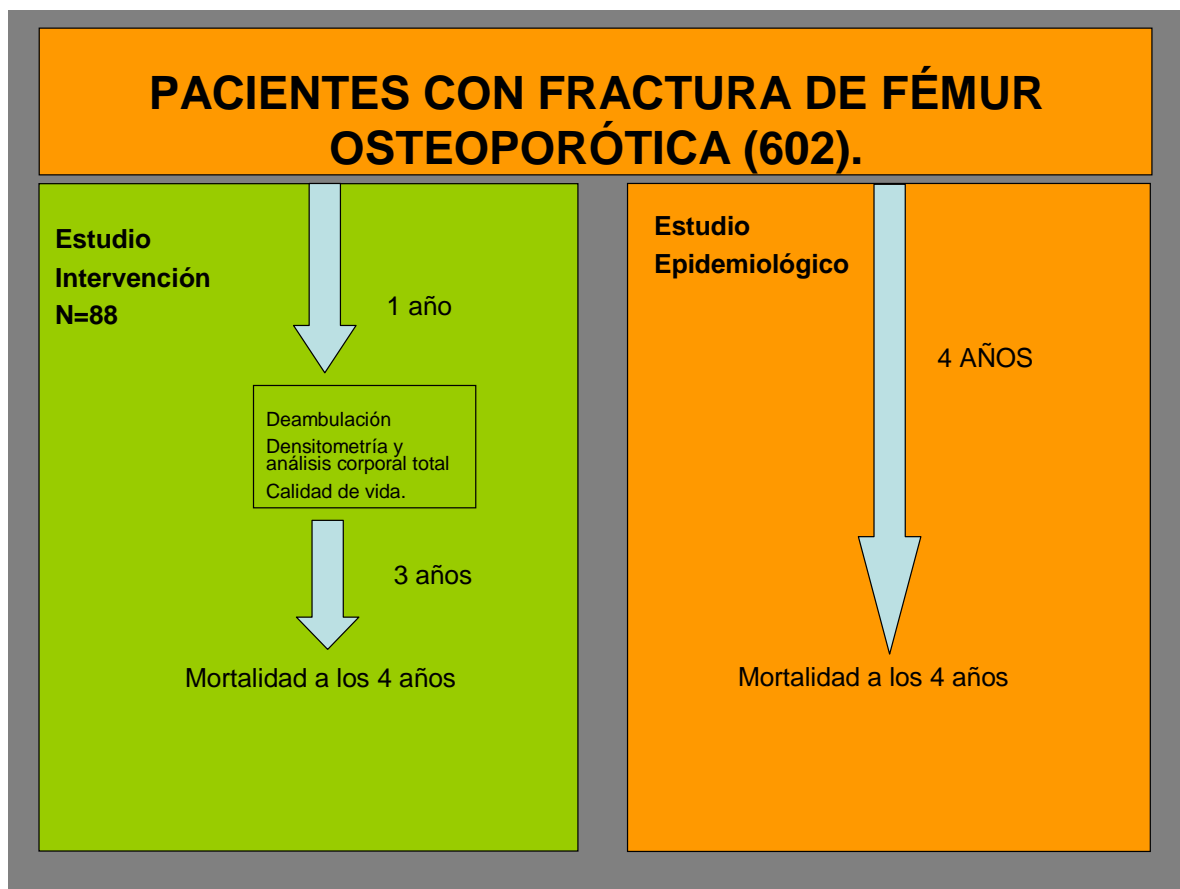
-Analizar la supervivencia a los 4 a3os, de todos los pacientes con fracturas osteopor3ticas de f3mur ingresados en nuestro centro durante el periodo del estudio.

4-MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1-DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, simple ciego con grupo control. Paralelamente se realizó un estudio epidemiológico descriptivo, de mortalidad en el conjunto de la muestra (Figura 5).

Figura 5-Esquema del estudio.



Participan 602 pacientes con fractura osteoporótica de fémur. De ellos 88 se incluyen en el estudio de intervención durante un año. El seguimiento epidemiológico para medir mortalidad se realizó a los 4 años en toda la muestra.

4.2-RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

La población a estudio fueron todos los pacientes que ingresaron en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por una fractura de fémur, durante el periodo que duró el reclutamiento hasta conseguir el número de pacientes necesario en el cálculo de la muestra del estudio de intervención. El tiempo necesario fue de dos años, entre diciembre de 2004 y enero del 2007. El número de pacientes ingresados por fractura de fémur durante este periodo fue de 675.

La investigadora principal fue una reumatóloga y en diversas etapas del estudio precisó de la colaboración de otros especialistas.

El ámbito de estudio fueron las salas de hospitalización de Traumatología y la consulta externa de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Durante el ingreso, un médico realizó una **visita de selección** en la que se registraron variables demográficas y variables relacionadas con la fractura y la estancia en el hospital (Plan de trabajo. ANEXO 1). En esta visita se determinó también si los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el estudio (Tabla 1).

Todos los pacientes con fractura de fémur de origen osteoporótico y Barthel >90, que no cumplieron ninguno de los criterios de exclusión, fueron invitados a participar en un estudio aleatorizado de intervención. La terapia de intervención se inició a los 3 meses de la fractura y consistió en añadir al tratamiento convencional para la osteoporosis, una dosis suplementaria de vitamina D (Hidroferol choque) y una tabla de ejercicios físicos para realizar en domicilio durante el primer año después de la

fractura. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los pacientes que aceptaron participar firmaron consentimiento informado.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio de intervención.

Fractura de fémur de origen osteoporótico, definida como la fractura causada por una caída con traumatismo leve.	Fractura de origen traumático, tumoral o metabólico, conocidas o diagnosticadas durante el ingreso.
Barthel previo a la fractura superior a 90.	Insuficiencia renal, con creatinina de más de 150 $\mu\text{mol/L}$ en las analíticas realizadas durante el ingreso hospitalario.
	Diagnóstico establecido de demencia y Reisberg de más de 4.
	Índice de Charlson de más de 4.
	Los pacientes que por circunstancias personales o familiares no fueran capaces de asegurar un cumplimiento adecuado de los requisitos del estudio.

A estos pacientes incluidos en el estudio de intervención se les realizó una **visita basal** durante el ingreso en la que se recogieron variables relacionadas con factores de riesgo de fractura osteoporótica y variables para medir capacidad funcional previa a la fractura. Al alta hospitalaria, a todos los pacientes del **ESTUDIO INTERVENCIÓN** se les recomendó el tratamiento habitual para la osteoporosis, 500 mg de calcio con 400 UI de colecalciferol y un bisfosfonato (ácido alendrónico 70 mg semanales o risedronato 35 mg semanales en caso de estar tomándolo previamente o de intolerancia al ácido alendrónico). Mediante un sistema de números aleatorios, los pacientes fueron aleatorizados al grupo intervención o no

intervención y se les citó a los 3 meses en las consultas externas de Medicina Interna (visita 1). Durante este periodo los pacientes de ambos grupos realizaron el seguimiento traumatológico y rehabilitador habitual en los casos de fractura de fémur.

En la **visita 1**, tres meses después de la fractura, a los pacientes del *grupo intervención* se les administró una ampolla de 1,5 mL con 3 mg (180.000 UI) de calcifediol solución oral (Hidroferol choque). Envase único en forma de ampollas, elaborado por la empresa Faes Farma. El paciente tomó la medicación bajo control de una enfermera, quién le administró la ampolla de vitamina D mezclada con agua en el momento de la visita. Con el objeto de mejorar la fuerza en extremidades inferiores y por tanto la deambulacion, al enfermo y familia o acompañantes, se les explicó como realizar una tabla de ejercicios para practicar en domicilio (ANEXO 2). Estas recomendaciones se realizaron además, de las indicadas por el traumatólogo y la fisioterapeuta durante el ingreso. A los pacientes del *grupo no intervención* se les administró una ampolla de 1,5 mL de placebo, solución oral. Envase único, indistinguible del anterior, elaborado también por la empresa Faes Farma. En este caso, al enfermo y familia o acompañantes se les explicó una recomendación general sobre la importancia de continuar con las indicaciones que traumatólogo y fisioterapeuta realizaron durante el ingreso hospitalario, sin hacer hincapié sobre la realización de ningún ejercicio en particular.

En ambos grupos se insistió en la importancia de proseguir con el tratamiento de calcio con colecalciferol y bisfosfonatos que se había realizado en el momento del alta hospitalaria. En caso de intolerancia al carbonato cálcico se recomendó el pidolato cálcico. En caso de intolerancia al ácido alendronico a dosis de 70 mg semanales se recomendó el

risedronato 35 mg a la semana. Toda la intervención se repitió cada tres meses en las visitas de control hasta completar tres dosis.

Además, a todos los pacientes se les realizó una extracción sanguínea, una densitometría ósea con análisis corporal total, diferentes tests para valorar capacidad funcional de extremidades inferiores (incluyendo una medición de 10 grupos musculares de extremidades inferiores con dinamómetro manual) y un test de calidad de vida.

En el seguimiento a los 6 y 9 meses (con una diferencia de más/menos 15 días respecto a la fecha de la cita) **visitas 2 y 3**, los pacientes recibieron la dosis de Hidroferol choque y un recordatorio sobre la tabla de ejercicios o bien la dosis de placebo y educación sanitaria convencional según el grupo en el que fueron aleatorizados (intervención o no intervención). En la **visita 4** a los 12 meses se realizaron de nuevo los mismos procedimientos que en la visita 1. En la **visita a los 4 años** se registraron variables sobre nuevas fracturas y cumplimiento del tratamiento para la osteoporosis. En cada visita y con el fin de filiar las ausencias se registró también si el paciente había sido éxitus, había cambiado de residencia por motivos de dependencia, había tenido una complicación médica importante (entendiéndose ésta, como aquella que precisó acudir a urgencias con o sin ingreso posterior y por tanto se podía justificar con un informe médico) o había tenido una nueva fractura (justificada también con informe médico o con radiología). Por último, si no acudía y no se podía justificar por contacto presencial o telefónico se daba al paciente por perdido.

Paralelamente, con el total de la muestra de pacientes que presentaron fractura de fémur osteoporótica se realizó un **ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO** de mortalidad a los 4 años de la fractura. Además de la **visita de selección** realizada durante el ingreso hospitalario, todos los pacientes recibieron una visita de seguimiento a los 4 años de forma

telefónica, donde se les realizaron preguntas sobre nuevas fracturas (sólo se dieron como válidas las que se pudieron confirmar con informe del hospital o del ambulatorio de referencia) y cumplimiento de los tratamientos para la osteoporosis. El registró la fecha de éxitus en caso de que el paciente hubiese fallecido, sólo fue válido si se pudo confirmar en un informe médico del hospital o en la historia del ambulatorio de referencia.

4.3-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

4.3.1-VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Se incluyó la fecha de nacimiento, sexo, lugar de procedencia (domicilio, residencia o centro socio-sanitario), lugar de destino al alta (domicilio, residencia o centro socio-sanitario) y actividad laboral realizada durante su vida (grupo 1, trabajos en los que la actividad física intensa supone más del 50% del horario laboral; grupo 2, trabajos en los que la actividad física intensa no supone más del 50% del horario laboral; grupo 3, trabajo sedentario). Para registrar el nivel socio-económico se tomó como referencia una simplificación a 3 ítems del apartado “situación económica” de la Escala de Valoración Sociofamiliar de Gijón. El nivel 1 corresponde al apartado sin ingresos, con pensión no contributiva o salario mínimo, menos de 10.000 euros al año; el nivel 2 corresponde a 1,5 veces el salario mínimo, con ingresos entre 10.000 y 15.000 euros al año y el nivel 3, corresponde a ingresos superiores, por encima de 15.000 euros al año.

4.3.2-VARIABLES RELACIONADAS CON FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA.

Se incluyeron los antecedentes familiares de fractura de fémur, referidos por el enfermo o la familia y los antecedentes personales de fractura de fémur, vértebra o muñeca. En las mujeres se preguntó si la edad de menarquia fue superior a los 15 años, la edad de la menopausia y los antecedentes de histerectomía con o sin anexectomía. La encuesta alimentaria sobre lácteos incluyó: ingesta de leche diaria (nada, un vaso, dos o más), ingesta de queso (nada, alguna vez, diariamente) e ingesta de yogurt diariamente (ninguno, alguno, dos o más). Se preguntó también por ingesta de café o té diariamente (uno ó ninguno, dos o más). La dosis diaria

de alcohol ingerida por el paciente se registró como ingesta igual o superior a 3 vasos de cerveza, licor o vino diariamente. En el hábito tabáquico se preguntó si el paciente era fumador, nunca lo había sido o era exfumador.

Para la actividad física realizada previa al ingreso se utilizó la siguiente escala; permanece en cama más de 12 horas al día, pasa 3-4 horas al día de pie, pasa más de 3-4 horas al día de pie, camina un mínimo de 2 horas al día, realiza una actividad deportiva igual o superior a 3 veces por semana.

El nivel de insolación fue registrado como las horas diarias al aire libre entre las 11 y las 15 h en el último mes. En caso de diferencias según el día de la semana, se estableció la media semanal.

4.3.3-Variable para medir comorbilidad; el índice de Charlson.

La comorbilidad es uno de los factores predictores de pronóstico y en este trabajo se valoró con el índice de Charlson. Este índice está constituido por 18 condiciones médicas. A cada una le adjudica una puntuación del 1 al 6, según un peso pronóstico determinado previamente. A mayor puntuación, mayor es el riesgo de mortalidad anual (Charlson et al. 1987) (ANEXO 3).

En nuestro estudio establecimos el nivel de corte en 4, para evitar la interferencia de índices muy altos de comorbilidad con la variable principal que fue la mortalidad.

4.3.4-Variable para medir deterioro cognitivo; Escala de Deterioro Global de Reisberg.

Se estableció la magnitud del deterioro cognitivo previamente conocido según la Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg. Esta escala establece 7 estadios de menor a mayor gravedad de demencia (desde 1, no deterioro a 7, demencia muy grave). En nuestro estudio los pacientes con

GSD superior a 4 fueron excluidos, por la dificultad en la comprensión del mismo (Reisberg et al. 1982) (ANEXO 4).

4.3.5-VARIABLES PARA MEDIR CAPACIDAD FUNCIONAL PREVIA A LA FRACTURA.

Se utilizaron tres escalas que fueron; el índice de Barthel, la deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes y el Walking Ability Score.

4.3.5.1-Índice de Barthel.

La dependencia en las actividades b3sicas de la vida diaria fue medida utilizando el índice de Barthel, el cual mide la capacidad para realizar 10 actividades b3sicas y da una estimaci3n cuantitativa del nivel de dependencia. Un resultado entre 0-20, indica dependencia total y uno entre 90-100, indica total independencia. Es un índice predictor sobre mortalidad, d3as de ingreso hospitalario, duraci3n de la estancia en centros de rehabilitaci3n y ubicaci3n al alta de pacientes con eventos cardiovasculares. Este índice se ha propuesto como referente para evaluar el grado de dependencia para las actividades b3sicas de la vida diaria, tanto en la pr3ctica cl3nica como en los trabajos de investigaci3n. En nuestro estudio se incluyeron los pacientes con índice de Barthel igual o superior a 90, ya que se consider3n necesaria la autonom3a del paciente para llevar a cabo la terapia f3sica de la intervenci3n (Wade, Collin 1988) (ANEXO 5).

4.3.5.2-Deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes.

Es una escala que se utiliza para cuantificar la deambulaci3n durante el 3ltimo mes. El paciente elige una opci3n en funci3n de cuatro supuestos; no camina nada, s3lo un d3a a la semana, cada d3a pero menos de una hora o m3s de una hora diaria.

4.3.5.3-Walking Ability Score.

Se realizó también una valoración de la habilidad para deambular con la escala conocida como *Walking Ability Score*, desarrollada en el Massachussets General Hospital. La escala valora fundamentalmente la cantidad de asistencia humana más que el uso de instrumentos para la deambulación (Holden et al. 1984) (Tabla 2).

Tabla 2. Walking Ability Score.

Nivel 0	<i>Deambulación no funcional.</i> El paciente no puede caminar, camina solo en barras paralelas o requiere la ayuda de más de una persona para asegurar una marcha segura.
Nivel 1	<i>Deambulación dependiente. Ayuda física nivel II.</i> Requiere la ayuda de una persona para caminar por superficies lisas. Precisa ayuda técnica para asegurar la marcha y el equilibrio. Requiere ayuda técnica y humana para caminar por casa.
Nivel 2	<i>Deambulación dependiente. Ayuda física nivel I.</i> Requiere la ayuda de una persona para caminar por superficies lisas. A veces utiliza alguna ayuda técnica para mantener el equilibrio y la coordinación. En casa camina con ayuda humana y no sale a la calle
Nivel 3	<i>Deambulación dependiente. Supervisión.</i> Camina por superficies lisas sin necesitar ayuda de otra persona, pero precisa de su presencia cercana supervisión, debido al riesgo de caídas. Camina sólo, pero siempre acompañado.
Nivel 4	<i>Deambulación independiente.</i> Sólo camina en superficies lisas. Deambulación independiente por superficies lisas pero requiere supervisión o asistencia física en escaleras y superficies no lisas. Camina sólo en casa, pero a la calle sale acompañado.
Nivel 5	<i>Deambulación independiente.</i> Deambulación independiente en cualquier tipo de terreno.

4.3.6-VARIABLES RELACIONADAS CON LA FRACTURA Y LA ESTANCIA EN EL HOSPITAL.

Se registró información sobre el tipo de fractura (intracapsular y extracapsular) y sobre el tipo de cirugía (hemiartroplastia, osteosíntesis y otras). Las complicaciones durante el ingreso valoraron la presencia de; anemia pre-intervención y/o post-intervención que requirió transfusión, síndrome confusional pre o post-intervención, infección respiratoria, infección de orina, infección de prótesis y/o de herida quirúrgica. También se registró la fecha de ingreso y fecha de alta hospitalaria o éxitus si lo fue.

4.3.7-VARIABLE DE REGISTRO FARMACOLÓGICO.

Se registró si el paciente había tomado el bisfosfonato y el calcio con colecalciferol recomendado al alta hospitalaria. También se incluyeron en dicho registro la ingesta de otros fármacos en relación con el metabolismo del calcio o bien con las caídas: cortisona durante más de 6 meses, diuréticos durante el último año, benzodiazepinas, antihipertensivos, antidepresivos y neurolépticos.

4.3.8-VARIABLES PARA MEDIR CAPACIDAD FUNCIONAL DE EXTREMIDADES INFERIORES TRAS LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

Además de registrar de nuevo la deambulación por la calle en el último mes y el Walking Ability Score, también se midió el test de timed-up-and-go y se realizó un análisis de la fuerza muscular con dinamómetro.

4.3.8.1-Test de timed-up-and-go.

La valoración de la movilidad del paciente se hizo en base al test de timed-up-and-go. En este test se observa y cronometra al paciente mientras se levanta de una silla con brazos, camina tres metros, gira, vuelve caminando

y se vuelve a sentar. Tiempos superiores a 15 segundos se han relacionado con un riesgo alto de caídas. Se trata de la versión modificada del test get-Up and Go (1986) realizado sobre pacientes de un hospital de día geriátrico (Podsiadlo, Richardson 1991). Dicho test se eligió por su buena correlación con el índice de Barthel y por su capacidad predictora en lo que se refiere a la habilidad del paciente para caminar fuera de casa con seguridad. Además se ha demostrado un test válido para valorar la evolución de la movilidad durante seguimiento a estos pacientes, en la práctica clínica.

4.3.8.2-Análisis de la fuerza muscular en extremidades inferiores.

Para medir la fuerza muscular, se utilizó un dinamómetro micro FET 2 Muscle Testing, de HOGGAN HEALTH INDUSTRIES, (Post office box 957, Draper, Utah 84020). Se realizaron tres medidas consecutivas sobre 10 grupos musculares, de las cuales se registró la mejor. Las unidades de medida fueron Newtons (N). Los músculos valorados fueron: Psoas mayor, glúteo mayor, medio y menor, obturador y cuadrado femoral, todos en ambas extremidades. La prueba fue realizada siempre por la misma persona, adiestrada previamente para hacerlo. La colocación del transductor según el grupo muscular valorado fue la siguiente:

-Psoas mayor. En la superficie anterior y proximal a la rodilla. Mide flexión de cadera.

-Glúteo mayor. Con el explorador del mismo lado que la pierna a explorar, se coloca el transductor en la superficie posterior y proximal a la rodilla. Mide la extensión de la cadera.

-Glúteo medio. En la superficie lateral y proximal a la rodilla. Mide abducción de cadera.

-Glúteo menor. En la superficie lateral en el extremo proximal del tobillo. Mide rotación interna de cadera.

-Obturador y cuadrado femoral. En la superficie interna del extremo proximal del tobillo. Mide rotación externa de cadera.

4.3.9-VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS, DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y ANÁLISIS CORPORAL TOTAL.

En una báscula colocada en el mismo despacho que el densitómetro, se realizó un control de peso en kilogramos y una medida en centímetros de todos los pacientes. Posteriormente se hizo el cálculo del índice de masa corporal según la fórmula: peso en kilogramos/altura en metros al cuadrado.

A cada individuo se le realizó una DXA (dual x-ray absorptiometry) de cadera (cuello de fémur, trocánter y cadera total), columna vertebral (L1-L4) y cuerpo entero mediante un densitómetro Hologic QDR series Discovery W (Hologic, Inc., Waltham, MA, USA). El densitómetro Hologic QDR series Discovery W es un densitómetro que utiliza un conjunto de detectores (256 detectores) de estado sólido asociado con una geometría de adquisición de "FAN BEAM" con una mesa motorizada. El software utilizado para el análisis de las imágenes fue el APEX 2.3 (Hologic). En el análisis del cuerpo entero analizamos la cantidad total de tejido magro en gramos, la cantidad total de tejido graso en gramos y el porcentaje de grasa.

4.3.10-Parámetros de laboratorio.

Durante la visita se realizó una extracción sanguínea venosa al paciente, para la determinación de hemoglobina, calcio, fosfato, albúmina, proteínas totales, PTH, calcidiol, creatinina, AST, ALT, GGT y FA. Las concentraciones de calcidiol en el suero se cuantificaron usando radioinmunoanálisis comercial (25-Hidroxy Vitamin D RIA, Immunodiagnostic Systems Ltd, IDS LTD, Boldon, Tine & Wear, UK) con imprecisiones intra e interseriales inferiores al 7% y 9% respectivamente y 3 nmol de sensibilidad analítica. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio del mismo centro hospitalario.

4.3.11-Variable para medir calidad de vida en pacientes con osteoporosis; ECOS-16.

El ECOS-16, se desarrolló a partir del OQLQ (Osteoporosis Quality of Life Questionnaire) y del QUALEFFO (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) como cuestionario de calidad de vida específico para osteoporosis. El objetivo fue obtener un instrumento corto y de fácil administración y puntuación que incluyera los ítems más robustos de los dos cuestionarios ya validados. Consta de 16 preguntas, 12 provienen del QUALEFFO y 4 del OQLO. Estas preguntas se han dividido de forma cuantitativa en 4 dimensiones diferentes: dolor (de la pregunta 1 a la 5), función física (de la pregunta 6 a la 10), función psicosocial (de la pregunta 11 a la 14) y temor por la enfermedad (las preguntas 15 y 16). La respuesta de cada ítem se mide en una escala que va del 1 (mejor estado de salud) a 5 (peor estado de salud).

La puntuación global se obtiene de la puntuación media de los ítems respondidos, de modo que el rango de puntuación total va del 1 al 5. El resultado es el reflejo del estado de salud percibido por el paciente. Además

el cuestionario se divide en dos, por una parte la valoración de la función física y el dolor y por otra, el temor a la enfermedad y la función psicosocial. Reflejo del estado físico y psicológico respectivamente y que pueden valorarse de forma independiente.

Es un cuestionario auto administrado, aunque puede ser administrado por el evaluador y el tiempo medio de cumplimentación es de 12 minutos (Badia et al. 2000) (ANEXO 6).

4.3.12-Variable de seguimiento.

En cada visita, y con el fin de filiar las ausencias se registró también si el paciente había sido éxitus, había cambiado de residencia por motivos de dependencia, había tenido una complicación médica importante (entendiéndose ésta, como aquella que precisó acudir a urgencias con o sin ingreso posterior y por tanto se podía justificar con un informe médico), había tenido una nueva fractura (justificada también con informe médico o con radiología) y por último, si no acudía y no se podía justificar por contacto presencial o telefónico se daba al paciente por perdido.

4.4-PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

4.4.1-Cálculo del tamaño de la muestra.

El cálculo de la muestra se hizo para el estudio de intervención, pues el estudio epidemiológico incluyó a todos los pacientes ingresados por fractura de fémur osteoporótica durante el periodo de reclutamiento, que se alargó durante dos años.

Para el estudio de intervención se tuvo en cuenta, la supervivencia al año en pacientes autónomos mayores de 65 años tras una fractura de fémur. Según lo publicado en las diferentes series, se asumió como porcentaje de referencia el 85%, extrapolado a partir de diferentes estudios (Paksima N et al, 2008; Abrahamsen et al. 2009). Dado que el grupo objeto de estudio fueron pacientes independientes para las actividades de la vida diaria, se consideró que la intervención era clínicamente relevante si la supervivencia en este grupo alcanzaba el 100%.

Se aceptó el nivel de riesgo habitual alfa de 0,05 y un nivel de riesgo beta de 10, o lo que es lo mismo, una potencia de la prueba para observar una diferencia si existe en la población a estudio, del 90%.

Se contempló exclusivamente una hipótesis unilateral (sólo analizamos si la supervivencia aumentó).

En base a todo lo anterior se calculó un tamaño de muestra por grupo de 40. Dicho cálculo se realizó mediante el programa StatMatez de GraphPad Software (La Jolla, California).

4.4.2-Recogida de datos.

Los datos del estudio se recogieron mediante un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Posteriormente, la información se incorporó a una base de datos electrónica de formato similar al CRD (Recurso informático: paquete Microsoft Access).

4.4.3-Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS, versión 18.

Las variables continuas se resumieron mediante el número de casos válidos (N), media y desviación típica. Las variables categóricas se describieron mediante el número de casos válidos y el porcentaje de cada categoría. Las variables que presentaron distribuciones de frecuencias asimétricas se describieron usando las medianas y sus percentiles. Para determinar si las variables seguían una distribución normal se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparar los grupos se utilizó el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher, cuando las variables eran cualitativas. Se utilizó el test de la “t” de student para las variables cuantitativas cuando éstas seguían distribuciones normales y tenían igualdad de varianzas (test de Levene). Cuando no se cumplían estas condiciones se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. En las comparaciones de datos apareados dentro de un mismo grupo (antes/ después) se utilizó el test de Wilcoxon.

Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el análisis de las curvas de Kaplan-Meier. Para el análisis de intervención, se compararon las curvas de supervivencia según si los enfermos tomaron o no vitamina D (hidroferol choque) mediante el test de Log-Rank.

Finalmente, para el análisis multivariante de las variables de predicción independiente de mortalidad, se utilizó la regresión de Cox.

4.5-ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

4.5.1-Evaluación beneficio-riesgo para los pacientes.

La participación en el estudio comportaba una serie de riesgos que fueron convenientemente explicados a los pacientes y que constan en la hoja de consentimiento informado. Estos riesgos están en relación con la ingesta de los diferentes fármacos empleados (ácido alendrónico, risedronato, carbonato cálcico con colecalciferol y calcidiol) y sus efectos indeseables, referidos en las fichas técnicas respectivas. Todos los medicamentos utilizados están aprobados para la indicación de fractura de fémur de etiología osteoporótica. Otros riesgos pueden derivarse de la mala praxis de la terapia física recomendada en el estudio, diseñada y consensuada de acuerdo a las recomendaciones publicadas para esta patología.

La extracción sanguínea para la determinación analítica habitualmente no suele causar problemas graves, pero a veces provocan sangrados locales, hematomas, infecciones y/o dolor en el lugar del pinchazo. Las mediciones de la densidad mineral ósea (DEXA) de la cadera y columna y el análisis corporal total son procedimientos no invasivos. La cantidad de radiación recibida con todos estos estudios juntos es similar a la de una radiografía de tórax.

La otra vertiente del estudio tiene un carácter puramente epidemiológico con lo cual no tiene posibilidad de generar ningún riesgo adicional para los pacientes.

4.5.2-Hoja de información y formulario de consentimiento.

Todos los pacientes participantes en el estudio de intervención firmaron un consentimiento informado, donde se detallaba que la participación era voluntaria y que la no participación en el mismo no modificaría su atención médica posterior. Los pacientes del estudio epidemiológico aceptaron un consentimiento verbal (ANEXOS 7 y 8).

4.5.3-Confidencialidad de los datos.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos la investigadora y los colaboradores para aspectos puntuales.

Los datos solo se utilizaron para el desarrollo y buen fin del estudio.

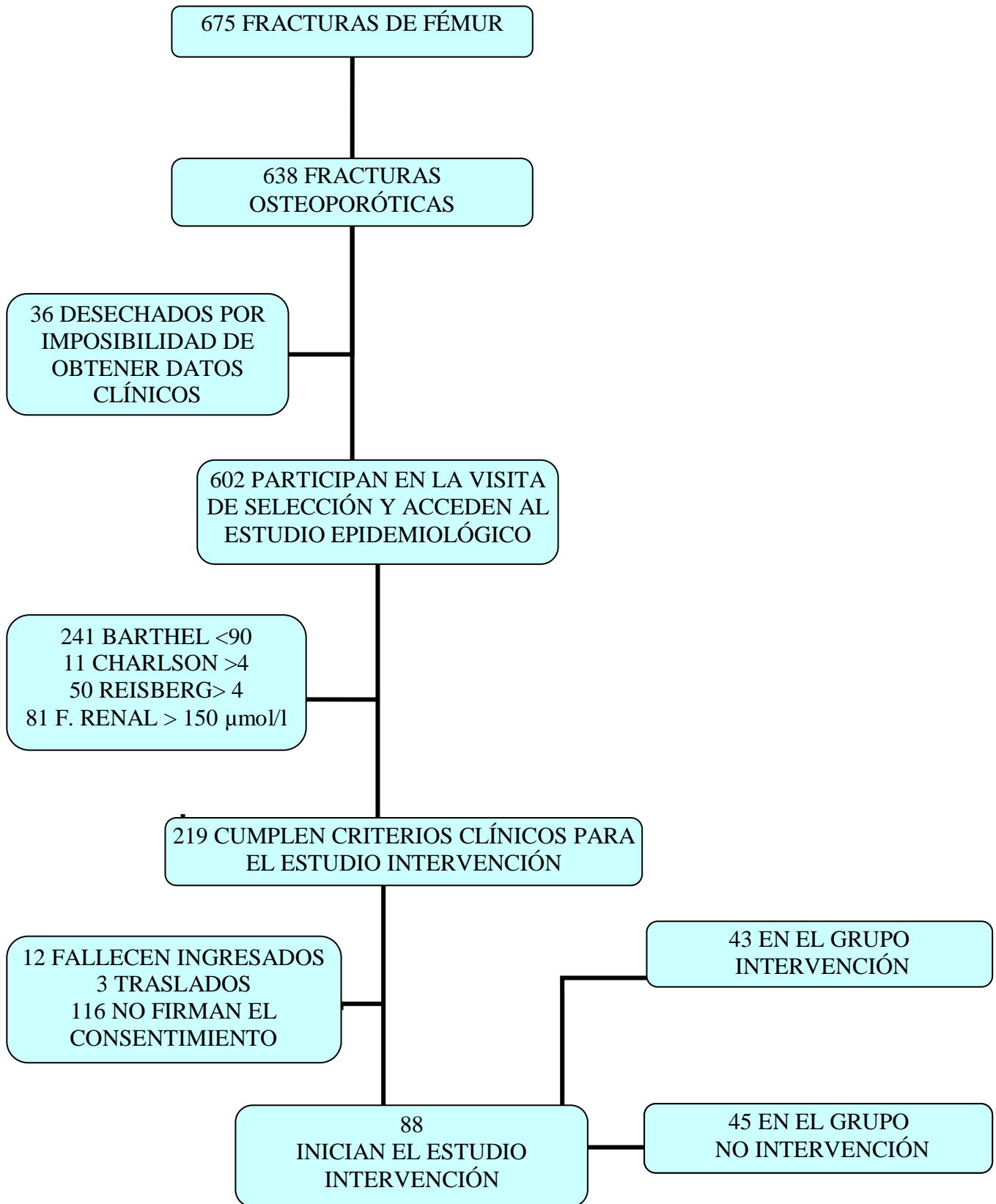
5-RESULTADOS DEL ESTUDIO INTERVENCIÓN.

Entre noviembre de 2004 y enero del 2007, 675 pacientes fueron admitidos en la sala de traumatología por fractura de fémur. De ellos, 638 fueron fracturas osteoporóticas (Figura 6). De estos pacientes se desecharon 36 por no hallarse en condiciones de poder contestar y no disponer de familiares que pudieran hacerlo. Por tanto, a 602 pacientes se les realizó la visita de selección donde se solicitó el consentimiento para participar en el estudio epidemiológico de mortalidad a los 4 años, mediante control telefónico. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión a este grupo de pacientes no se incluyeron 241, por tener un test de Barthel de menos de 90 puntos. Se excluyeron 11 pacientes que tuvieron un test de Charlson con valores superiores a 4 y 50 con diagnóstico previo de demencia que mostraron un Reisberg superior a 4. En la revisión de los parámetros bioquímicos solicitados durante el ingreso, se detectaron 81 pacientes con creatininas de más de 150 μ mol/L que también fueron excluidos del estudio.

Durante el ingreso fallecieron 33 pacientes de los cuales, sólo 12 hubieran podido ser posibles candidatos al estudio intervención. Realizada la visita de selección hubo 207 posibles candidatos a participar, a quienes se les explicó detalladamente las posibles dificultades en relación a la participación y colaboración de los cuidadores para la ayuda en la comprensión del estudio y los controles en las consultas del hospital. Tras la información, desestimaron participar en el estudio 116 pacientes y 3 no pueden hacerlo porque por razones personales o logísticas se trasladaron de hospital antes o inmediatamente después de la intervención.

Finalmente, el número de pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento para el **estudio intervención** fue de 88 pacientes.

Figura 6. Gráfico de selección de la muestra.



5.1-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA BASAL.

Durante el ingreso hospitalario por la intervención quirúrgica de fémur se realizó una visita basal a los 88 pacientes que aceptaron participar en el estudio intervención.

En esta visita se registraron variables demográficas que mostraron una media de edad en el grupo a estudio de 82,56 años (62-99) con un predominio de mujeres. El 92% procedía de su domicilio, aunque sólo regresaron al mismo el 50%. Las variables en relación con factores de riesgo de fractura de fémur osteoporótica mostraron una media de edad para la menopausia de 51 entre las mujeres del grupo no intervención y de 50 entre las de grupo intervención. El 57% de la muestra tomó al menos un vaso de leche al día. Un 4% fueron fumadores y el 30% manifestaron caminar 2 horas al día habitualmente.

Las variables para describir capacidad funcional previa a la fractura, mostraron que el 80% de los pacientes deambulaban de forma totalmente independiente. La comorbilidad medida con el índice de Charlson mostró que el 90% de la muestra tuvieron un resultado de 0 ó 1, es decir la comorbilidad fue baja en este grupo.

Las variables que describieron la fractura y la estancia hospitalaria, mostraron un predominio de pacientes con fracturas extracapsulares (60%) y la osteosíntesis fue el procedimiento realizado mayoritariamente (60%). La complicación más importante fue la anemia postintervención, seguida de la infección de orina y el síndrome confusional. La estancia hospitalaria media fue de 15,59 días con una desviación típica (DS) de 6,37. La diferencia entre el grupo intervención, con una media de 14,91 días y DS de 5,05 y el grupo no intervención, con una media de 16,27 días y DS de 7,4, no mostró diferencias significativas ($p = 0,319$) (Tablas 3, 4, 5, 6 y 7).

Como conclusión las características basales de los pacientes no difirieron para ninguna de las variables analizadas de forma que ambos grupos de pacientes (aleatorizados a dosis altas de vitamina D más terapia física específica versus placebo con indicaciones genéricas) pueden considerarse semejantes en todas las características seleccionadas.

Tabla 3. Características demográficas de la muestra.

	Total de la Muestra. (N=88)	Grupo intervención. (N=43)	Grupo no intervención. (N=45)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia	frecuencia	¹Valor p
Sexo				0,089
- Hombres	10 (11,4)	2	8	
- Mujeres	78 (88,6)	41	37	
Lugar de procedencia.				0,131
1-Centro socio sanitario	4 (4,5)	1	3	
2-Domicilio	81 (92)	42	39	
3-Residencia	3 (3,4)	0	3	
Lugar de destino al alta.				0,688
1-Centro socio sanitario	39 (44,3)	21	18	
2-Domicilio	44 (50)	20	24	
3-Residencia	5 (5,7)	2	3	
Actividad laboral				0,514
-Gpo 1. Actividad física intensa	11 (12,5)	5	6	
-Gpo 2. Actividad física moderada	63 (71,6)	33	30	
-Gpo 3. Trabajador sedentario.	14 (15,9)	5	9	
Nivel socio-económico				0,247
-Nivel 1.Bajo	26 (29,5)	10	16	
-Nivel 2. Medio.	62 (70,5)	33	29	
-Nivel 3. Alto.	0	0	0	

¹. Test exacto de Fisher.

Tabla 4. Descripción de variables para medir factores de riesgo de fractura osteoporótica.

	Muestra completa. (N=88)	Grupo intervención. (N=43)	Grupo no intervención. (N=45)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Fracturas de fémur en la familia.	14 (15,9)	9 (20,9%)	5 (11,4%)	0,256
Fracturas previas de fémur.	3 (3,4)	1 (2,3%)	2 (4,4%)	0,79
Fracturas previas vertebrales	5 (5,7)	3 (7%)	2 (4,5%)	0,676
Fracturas previas de muñeca	19 (21,6)	10 (23,3%)	9 (20%)	0,79
² Edad de menarquia inferior a 15 años.	60 (68,2)	31(73,8%)	29 (80%)	0,481
² Histerectomía.	9 (10,2)	7 (16%)	2 (5,5%)	0,166
² Ooforectomía	8 (9,1)	6 (14,2%)	2 (5,5%)	0,275
Ingesta diaria de vasos de leche.				0,638
Ninguno	9 (10,2)	3 (7,1%)	6 (13%)	
Uno	50 (56,8)	25 (59,5%)	25 (56%)	
Dos o más	28 (31,8)	14 (53,3%)	14 (31%)	
Ingesta diaria de yogurt.				0,256
Ninguno	38 (43,2)	16 (37,2%)	22 (48,9%)	
Uno	45 (51,1)	23 (53,5%)	22 (48,9%)	
Dos o más	5 (5,7)	4 (9,3%)	1 (2,2%)	
Ingesta de queso semanal.				0,808
Nada	19 (21,6)	9 (20,9%)	10 (22,2%)	
Alguna vez	53 (60,2)	25 (58,1%)	28 (62,2%)	
Diariamente	16 (18,2)	9 (20,9%)	7 (15,6%)	
Hábito tabáquico:				0,797
No fumador	76 (86,4)	38 (88%)	38 (88%)	
Fumador	4 (4,5)	2 (4,65%)	2 (4,4%)	
Exfumador	8 (9,1)	3 (7,1%)	5 (11,4%)	
Hábito enólico:				0,631
Igual o más de 3cervezas o vasos de vino al día.	5 (5,7)	1 (2,32%)	4 (8,88%)	
Consumo de café o té:				0,089
Nada o uno	78 (88,6)	35 (81.5%)	43 (96%)	
Dos o más	10 (11,4)	8 (19%)	2 (4%)	
Actividad física habitual:				0,541
Sedentario (menos de 3h de pié/día).	14 (15,9)	6 (14%)	8 (18%)	
Más de 3-4h de pié al día.	43 (48,9)	24 (56%)	19 (42%)	
Anda un mínimo de 2h /día.	27 (30,7)	12 (28%)	15 (33%)	
Actividad deportiva igual o más a 3 veces/semana.	4 (4,5)	1 (2%)	3 (7%)	

¹. Test exacto de Fisher o chi cuadrado.² La muestra para estas variables se refiere sólo al grupo de 78 mujeres, es decir 42 en el grupo intervención y 36 en el grupo no intervención. .

Tabla 5. Descripción de la capacidad funcional previa a la fractura de fémur.

	Muestra total. (N=88)	Grupo intervención. (N=43)	Grupo no intervención. (N=45)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Deambulación el último mes:				0,420
Nada	8 (9,1)	2 (4,65)	6 (13,33)	
Un día por semana	6 (6,8)	3 (6,97)	3 (6,66)	
Cada día menos de una hora	45 (51,1)	25 (58)	20 (44)	
Más de una hora cada día	26 (33)	13(30)	13 (29)	
Barthel				0,615
90	11 (12,5)	4 (9,3)	7(15,6)	
95	5 (5,6)	3 (7)	2 (4,4)	
100	72 (81,8)	36 (83,7)	36 (80)	
Walking Score.				0,994
4-Deambulación dependiente. Supervisión.	4 (4,5)	2 (4,6)	2 (4,4)	
5-Deambulación independiente. Sólo en superficies lisas.	14 (16)	7 (16)	7 (15,5)	
6-Deambulación independiente.	70 (79,5)	34 (79)	36 (80)	

¹Prueba de chi-cuadrado.

Tabla 6. Resultados de comorbilidad con el índice de Charlson.

	Muestra total. (N= 88)	Grupo intervención. (N=43)	Grupo no intervención. (N=45)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Índice de Charlson				0,219
0	45 (51,1)	26	19	
1	34 (38,6)	13	21	
2 o más	9 (10,2)	4	5	

¹ Prueba de chi-cuadrado.

Tabla 7. Descripción del tipo de fractura, tipo de intervención y complicaciones durante el ingreso.

	Muestra total. (N=88)	Grupo intervención. (N=43)	Grupo no intervención. (N=45)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Fractura de fémur izquierda.	43 (49)	21 (49)	22 (49)	1
Tipo de fractura:				0,860
-Intracapsulares	35 (39,7)	16 (37)	19 (42)	
-Extracapsulares	53 (60,3)	27 (63)	26 (58)	
Tipo de cirugía.				0,911
-Hemiartroplastia	28 (31,8)	13 (30)	15 (33)	
-Osteosíntesis	60 (68)	30 (69)	30 (66)	
Complicación por síndrome confusional pre-cirugía	8 (9)	3 (7)	5 (11)	0,714
Complicación por síndrome confusional post-cirugía	16 (18)	10 (23)	6 (13)	0,276
Complicación por anemia con transfusión pre-cirugía	3 (3,4)	2 (5)	1 (2)	0,612
Complicación por anemia y transfusión post-cirugía	46 (52,2)	21 (49)	25 (56)	0,670
Complicación por infección urinaria	17 (19,3)	9 (21)	8 (18)	0,790
Complicación por infección respiratoria	8 (9)	4 (9)	4 (9)	1
Complicación por infección de herida quirúrgica y prótesis	1 (1,1)	0	1 (2)	1

¹. Test exacto de Fisher o chi cuadrado.

5.2-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 1.

Se realizó a los tres meses de la intervención quirúrgica por la fractura de fémur. A esta visita acudieron 83 pacientes, 4 habían fallecido y 1 cambió de residencia por lo que finalmente la evaluación se pudo llevar a cabo en 83 pacientes.

Respecto a la recomendación al alta de tomar calcio con vitamina D y un bisfosfonato, 6 abandonaron el bisfosfonato (4 del grupo intervención y 2 del grupo no intervención) y 3 el calcio con vitamina D (todos del grupo intervención). El motivo fue intolerancia digestiva en todos los casos.

El registro de los fármacos que los pacientes tomaron, en relación con el metabolismo del calcio o con las caídas mostró que entre el 50-60% del total de pacientes estaba tomando diuréticos y antihipertensivos y un 60% tomaba benzodiazepinas. Para este análisis no se tomó en consideración la ingesta de bisfosfonatos ni la de calcio con colecalciferol, dada la recomendación general de tomarlos a todos los pacientes en el momento del alta.

La media de horas de insolación entre las 11 y las 15 del mediodía durante el último mes fue de 0,43 con una desviación típica de 0,76. La media en el grupo intervención fue de 0,44 con una desviación típica de 0,80, y en el grupo no intervención de 0,43 con una desviación típica de 0,73. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, $p=0,951$.

Las variables en relación con la capacidad funcional después de la fractura, mostraron que la deambulación totalmente independiente la realizaron el 31,8% del total de pacientes. Setenta y cuatro pacientes fueron capaces de realizar el **test timed-up-and-go**. La media fue de 20,79 segundos, con una desviación típica de 15,74. En los 38 pacientes del grupo intervención la

media fue de 18,92 segundos con una desviación típica de 15,49 y en los 36, del grupo no intervención la media fue de 22,76 segundos con una desviación típica de 15,99. La comparación de ambas medias, mostró una $p=0,298$, por tanto no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos. El número de pacientes para cada grupo muscular en el que se midió la fuerza con dinamómetro fue diferente en función de las limitaciones funcionales en el momento de realizar la prueba, tal como se muestran en la tabla.

El índice de masa corporal se realizó en 67 pacientes por la dificultad de algunos para subir a la báscula. La media entre los que se realizó fue de 27,37 con una desviación típica de 7,39. La densitometría y el análisis corporal total pudieron realizarse al 84,3 y al 80% de los pacientes, respectivamente.

Los resultados de las extracciones sanguíneas realizadas mostraron un nivel medio de hemoglobina de 126,7 g/dL, de albúmina de 42,15 g/dL, de vitamina D de 42,53 nmol/L y de hormona PTH de 6,79 pmol/L.

El test de calidad de vida ECOS 16 mostró una puntuación media de 2,50 con una desviación típica de 0,77 (Tablas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15)

Como conclusión del análisis de las características registradas en la visita 1 en lo que se refiere a ingesta de fármacos, horas de insolación, variables en relación con la deambulaci3n, variables antropométricas, de densidad mineral 3sea y análisis corporal total no demostraron diferencias significativas entre los dos grupos a estudio. Tampoco se encontraron diferencias significativas para ninguno de los parámetros bioquímicos evaluados, excepto para el valor de la creatinina que fue superior en el grupo de no intervenci3n, a pesar de que en ambos grupos se mantuvo dentro de los valores de la normalidad.

La evaluación de la calidad de vida a los tres meses de la fractura, tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos a estudio.

Por tanto ambos grupos pueden considerarse semejantes en todas las características seleccionadas menos en la intervención que cada uno recibió.

Tabla 8. Registro de la ingesta de fármacos.

	Muestra total. (N=83)	Grupo intervención. (N=41)	Grupo no intervención. (N=42)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Ingesta de glucocorticoides durante más de 6 meses.	6 (6,8)	3 (7%)	3 (7%)	1
Ingesta de diuréticos, durante más de un año.	42 (47,7)	18 (42%)	24 (53%)	0,794
Ingesta de benzodiazepinas.	52 (59,1)	26 (60%)	26 (58%)	0,94
Ingesta de antihipertensivos.	52 (59,1)	25 (58%)	27 (60%)	0,93
Ingesta de antidepresivos.	22 (25)	12 (28%)	10 (22%)	0,76
Ingesta de neurolépticos.	12 (13,6)	6 (14%)	6 (13%)	0,98

¹Test exacto de Fisher.

Tabla 9. Descripción de la capacidad funcional, a los 3 meses de la fractura.

	Muestra completa. (N=83)	Grupo intervención. (N=41)	Grupo no intervención. (N=42)	
Variable	Frecuencia (%)	Frecuencia	Frecuencia	¹ Valor p
Walking Score.				0,705
1-Deambulaci3n no funcional.	6 (6,8)	2	4	
2-Deambulaci3n dependiente. Ayuda f3sica nivel II.	6 (6,8)	2	4	
3- Deambulaci3n dependiente. Ayuda f3sica nivel I.	7 (8)	5	2	
4-Deambulaci3n dependiente. Supervisi3n.	9 (10,2)	4	5	
5-Deambulaci3n independiente. S3lo en superficies lisas.	27 (30,7)	12	15	
6-Deambulaci3n independiente.	28 (31,8)	16	12	
Deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes.				0,423
Nada	34 (38,6)	15	19	
Un d3a por semana	18 (20,5)	8	10	
Cada d3a menos de una hora	21 (23,9)	13	8	
M3s de una hora cada d3a	10 (11,4)	5	5	

¹ Prueba de chi-cuadrado.

Tabla 10. Descripci3n de la fuerza muscular, medida con dinam3metro a los 3 meses de la cirug3a.

Grupos musculares evaluados.	Grupo intervenci3n. (N=41)		Grupo no intervenci3n. (N=42)		VALOR ³ p
	¹ N ₀	² Media (DS)	N ₀	Media(DS)	
Psoas mayor.					
-Derecho	32	30,03 (6,51)	34	29,41 (6,99)	0,711
-Izquierdo	33	30,06 (6,59)	34	29,91 (7,20)	0,930
Gluteo medio.					
-Derecho	31	19,81 (6,69)	31	18,84 (4,74)	0,514
-Izquierdo	31	18,42 (4,47)	31	19,87 (5,43)	0,256
Obturador y cuadrado femoral.					
-Derecho	33	20,33 (7,11)	33	19,97 (6,58)	0,830
-Izquierdo	33	19,88 (5,44)	33	18,85 (4,38)	0,401
Gl3teo mayor.					
-Derecho	25	24,76 (4,19)	25	23,68 (5,95)	0,462
-Izquierdo	24	24,38 (5,45)	26	23,38 (6,83)	0,576
Gluteo menor .					
-Derecho	33	23,82 (8,06)	31	24,81 (8,32)	0,631
-Izquierdo	33	23,85 (7,13)	31	25,16 (6,80)	0,455

¹N₀ (n3mero de pacientes que realizo la prueba, para cada grupo muscular). La n era diferente, para cada grupo muscular, dado que debido a la reciente intervenci3n, hab3a grupos musculares que no pod3an ser valorados. ² La unidad de medida de la fuerza es en Newtons. ³ T test.

Tabla 11. Descripción de los resultados del análisis de densidad mineral ósea a los tres meses de la fractura.

	Total de la muestra. (N= 70)	Grupo Intervención. (N=36)	Grupo no intervención. (N=34)	
Densidad mineral ósea.	Media (desviación típica)	²Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
Columna: L1-L4	0,795 (0,136)	0,783 (0,146)	0,810 (0,12)	0,476
Cadera: cuello	0,556 (0,093)	0,556 (0,075)	0,557 (0,110)	0,959
Cadera: trocánter	0,634 (0,206)	0,658 (0,211)	0,608 (0,200)	0,312
Cadera: total	0,669 (0,111)	0,671 (0,101)	0,668 (0,123)	0,907

¹T test. ²La media de la densidad mineral ósea se mide en gr/cm².

Tabla 12. Descripción de los resultados del análisis corporal total e índice de masa corporal a los tres meses de la fractura.

	Total de la muestra. (N= 67)	Grupo Intervención. (N= 34)	Grupo no intervención. (N= 33)	
Variables de análisis corporal total.	Media (desviación típica)	²Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
Cantidad de tejido magro.	36381,77 (5734)	36057 (5214)	36715 (6289)	0,642
Cantidad de tejido graso.	21394,66 (8130)	22736 (7553)	20001 (8580)	0,172
% GRASA	34,95 (8,19)	36,63 (6,7)	32,9 (9,19)	0,062
Índice de masa corporal.	Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
IMC	27,37 (7,39)	27,59 (5,57)	27,16 (8,90)	0,812

¹T test. ²La media del análisis de tejidos se mide en gramos.

Tabla 13. Descripción de parámetros bioquímicos, a los tres meses de la fractura.

	Muestra Total. (N=68)	Grupo intervención (N=34)	Grupo no intervención (N=34)	VALOR¹_p
	Media (Desviación típica)	Media (Desviación típica)	Media (Desviación típica)	
Hemoglobina gr/dl	126,7 (12,08)	125,52 (12,56)	127,9 (11,65)	0,415
Calcio corregido	2,36 (0,13)	2,38 (0,15)	2,35 (0,11)	0,350
Calcio en suero mmol/L	2,41 (0,13)	2,42 (0,15)	2,40 (0,11)	0,504
Fosfato mmol/L	1,18 (0,13)	1,19(0,13)	1,17 (0,13)	0,635
Albumina g/dl	42,15 (4,20)	41,95 (4,9)	42,47 (3,08)	0,608
Creatinina μmol/L	90,12 (23,48)	84,18 (15,8)	96,44 (28,1)	0,03
PTH pmol/L	6,79 (5,19)	5,88 (4,01)	7,7 (6,08)	0,151
Calcidiol nmol/L	42,53 (25,10)	43,9 (25,33)	41,1 (25,62)	0,653
Proteínas g/L	73,41 (8,67)	75,1 (4,61)	71,6 (11,95)	0,101
Colesterol mol/L	5,44 (0,80)	5,37 (0,73)	5,45 (0,87)	0,908
Bilirrubina nmol/L	9,04 (4,9)	8,8 (4,5)	9,2 (5,4)	0,757
AST U/L	22,05 (26,72)	26,76 (37,37)	17,35 (6,4)	0,148
ALT U/L	17,45 (20,65)	21,06 (28,12)	13,84 (7)	0,147
GGT U/L	47,82 (103,71)	60,2 (139)	35,4 (47)	0,326
FA U/L	109,12 (91,28)	117,67 (126)	101 (37)	0,457

¹T test.

Tabla 14. Descripción del número de pacientes según los niveles de vitamina D.

	Grupo intervención (N=34)	Grupo no intervención (N=34)	Valor¹_p
Grupo 1 (<25 nmol/L)	7	9	0.715
Grupo 2 (25-50 nmol/L).	19	17	
Grupo 3 (50-75 nmol/L)	3	5	
Grupo 4 (>75 nmol/L)	5	3	

¹Chi cuadrado. Según los niveles de vitamina D los pacientes se clasificaron en: grupo 1, deficiencia importante (<25 nmol/L); grupo 2, deficiencia moderada (25-50 nmol/L); grupo 3, deficiencia leve (50-75 nmol/L); grupo 4 normal (>75 nmol/L).

Tabla 15. Descripción de los resultados del test de calidad de vida “ECOS 16”. a los tres meses de la fractura.

	Muestra completa. (N=74)	Grupo intervención. (N=38)	Grupo no intervención. (N=36)	
Variable	Media. (Desviación típica)	Media. (Desviación típica)	Media. (Desviación típica)	¹Valor p
ECOS 16	2,50 (0,77)	2,40 (0,72)	2,61 (0,81)	0,256

¹T test. Del conjunto de la muestra, 6 pacientes debido a su estado cognitivo no lo pudieron contestar.

5.3-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 2.

Se realizó a los 6 meses de la fractura de fémur. Acudieron a la visita 58 pacientes, lo cual representó el 70% del total de pacientes al inicio del estudio que fueron 83.

En la variable de seguimiento se registraron 2 nuevos éxitos, 2 cambios de domicilio a otra localidad, 16 complicaciones médicas importantes, 3 nuevas fracturas y 2 pacientes perdidos (Tabla 16).

Tabla 16. Causas de falta de asistencia a los controles en la visita 2.

CAUSAS DE NO ASISTENCIA	GRUPO QUE NO ACUDE A LA VISITA. (N=25).	GRUPO QUE ACUDE A LA VISITA. (N=58).
EXITUS	2	0
CAMBIO DE DOMICILIO	2	0
COMPLICACIÓN MÉDICA	16	22
NUEVA FRACTURA	3	3
PERDIDOS	2	0
BIEN DE SALUD	0	33

El total de los candidatos es de N=83.

No hubo diferencias entre los grupos excepto en el número de complicaciones médicas que en el grupo no intervención fue de 23, mientras que en el grupo intervención fue de 15, $p=0,04$.

5.4-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 3.

Se realizó a los 9 meses de la fractura de fémur. A esta visita acudieron 51 pacientes, el 62% del total al inicio que fueron 83.

En la variable de registro de seguimiento los motivos de la falta de asistencia fueron; 1 nuevo éxitus, 1 cambio de domicilio a otra localidad, 1 nueva fractura y 23 complicaciones médicas. No se detectaron nuevos casos perdidos (Tabla 17).

Tabla 17. Causas de falta de asistencia a los controles en la visita 3.

CAUSAS DE NO ASISTENCIA	NO ACUDEN A VISITA (N=30)	ACUDEN A VISITA (N=51)
EXITUS	1	0
CAMBIO DE DOMICILIO	3 ¹	0
COMPLICACIÓN MÉDICA	23	11
NUEVA FRACTURA	1	4
PERDIDOS	2 ²	0
BIEN DE SALUD	0	36

El total de los candidatos es de N=81, teniendo en cuenta los 2 éxitus de la visita previa.

¹Incluye los dos cambios de domicilio de la visita 2.

²Incluye los 2 perdidos de la visita 2.

El número de complicaciones médicas también en este caso fue mayor para el grupo de no intervención (22) que para el grupo de intervención (13), con una $p=0,05$.

5.5-DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LA VISITA 4.

Se realizó a los 12 meses de la fractura de fémur. A la visita 4 acudieron 51 pacientes. En la variable de registro de seguimiento los motivos de la falta de asistencia fueron; 3 nuevos éxitus, 16 complicaciones médicas y 5 nuevas fracturas (Tabla 18).

Tabla 18. Causas de falta de asistencia a los controles en la visita 4.

CAUSAS DE NO ASISTENCIA	NO ACUDEN A VISITA (N=29)	ACUDEN A VISITA (N=51)
EXITUS	3	0
CAMBIO DE DOMICILIO	3 ¹	0
COMPLICACIÓN MÉDICA	16	18
NUEVA FRACTURA	5	2
PERDIDO	2 ²	0
BIEN DE SALUD	0	31

Los posibles candidatos fueron N= 80 (teniendo en cuenta los éxitus de las visitas 2 y 3 que fueron 3).

¹Incluye los dos cambios de domicilio de la visita 2 y 3.

²Incluye los 2 perdidos de la visita 2 y 3.

En esta visita no se encontraron diferencias significativas en el número de complicaciones médicas entre el grupo intervención y no intervención.

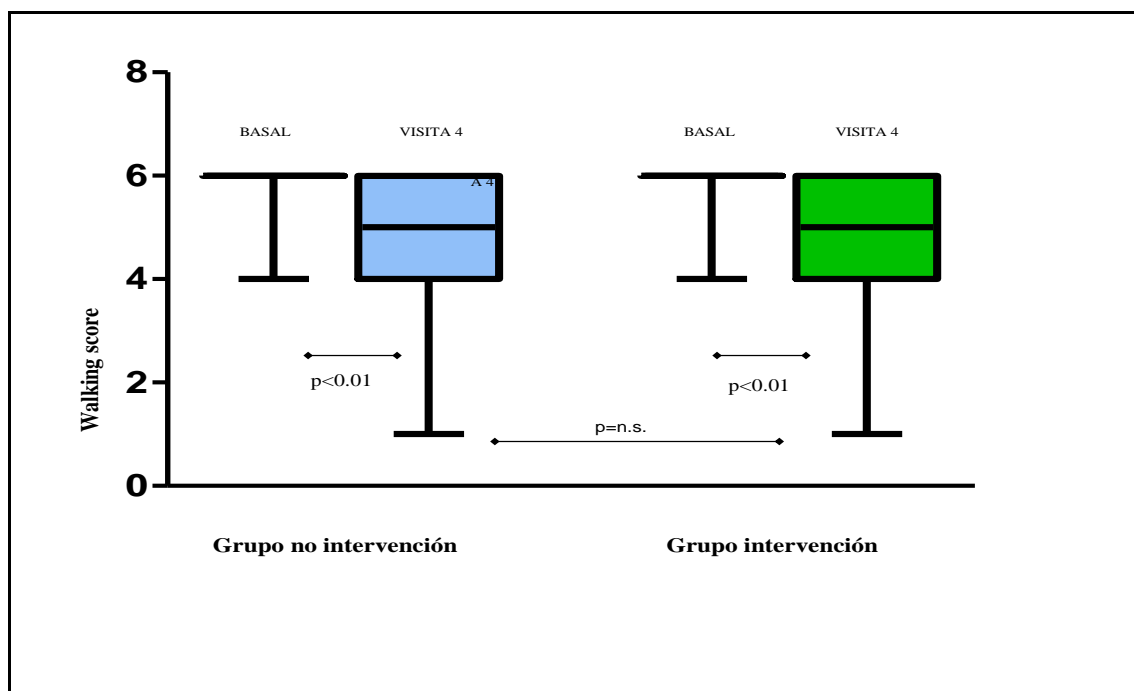
El número de muertes registradas desde la visita 1 fue de 6 (7,2%) de los cuales ninguno perteneció al grupo intervención. De ellos 3 fueron hombres con una media de edad de 79 años y de 86 para las mujeres.

Del resto de las variables recogidas, el registro farmacológico mostró que de los 51 pacientes visitados, 40 seguían con bisfosfonatos (31 con ácido alendrónico y 9 con risedronato). Hubo 10 pacientes que habían dejado el

ácido alendrónico por intolerancia gástrica y de ellos 5 pudieron tolerar el risedronato. El calcio lo seguían tomando 44 pacientes de los 72 registrados y lo habían abandonado 7 por intolerancia gástrica.

Las variables para medir la capacidad funcional para la deambulaci3n (Walking Ability Score, deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes, test time-up-and-go y an3lisis de la fuerza, medida con dinam3metro) en esta visita no mostraron diferencias entre los grupos. La deambulaci3n medida con Walking Score mostr3 una p3rdida de la habilidad para caminar en ambos grupos respecto a la que presentaron previamente a la fractura que fue estad3sticamente significativa $p=0,000$ (Figura 7). La comparaci3n respecto a la visita 1 (a los 3 meses de la fractura) no mostr3 diferencias en ninguno de los grupos, $p=0,403$ para el grupo no intervenci3n y $p=0,865$ para el grupo intervenci3n.

Figura 7. Comparaci3n del Walking Score en la visita 4 respecto al estado basal previo a la fractura, para cada grupo.



La deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes no mostr3 cambios significativos en ning3n grupo respecto a la registrada en la visita basal (referida a su situaci3n previa a la fractura), con una $p=0,22$ para el grupo no intervenci3n y $0,08$ para el grupo intervenci3n. Tampoco existieron diferencias respecto a los datos registrados en la visita 1 (a los tres meses de la fractura).

El test time-up-and-go se realiz3 en 49 pacientes, 2 no pudieron levantarse de la silla. La media del test en el grupo intervenci3n (30 pacientes) fue de 11,81 segundos, con una desviaci3n t3pica de 8,91. En el grupo no intervenci3n (19 pacientes) la media fue de 11,37, con una desviaci3n t3pica de 7,84. En ambos grupos los resultados fueron significativamente mejores que los registrados en la visita 1 (a los tres meses de la fractura). La comparaci3n de medias entre grupos, no mostr3 diferencias significativas ($p=0,850$).

El an3lisis de la fuerza, medida con dinam3metro no mostr3 cambios en la visita 4 respecto a la visita 1 excepto para el psoas mayor derecho y el obturador derecho, cuyos resultados son peores en la visita 4, de forma significativa y en ambos grupos (Tablas 19, 20 y 21).

Tabla 19. Descripci3n de resultados del Walking Score, en la visita 4.

	Grupo intervenci3n. (N=31)	Grupo no intervenci3n. (N=20)	
Variable	Frecuencia	Frecuencia	¹Valor p
Walking Score.			0,606
1-Deambulaci3n no funcional.	1	0	
2-Deambulaci3n dependiente. Ayuda f3sica nivel II.	2	0	
3- Deambulaci3n dependiente. Ayuda f3sica nivel I.	1	0	
4-Deambulaci3n dependiente. Supervisi3n.	2	3	
5-Deambulaci3n independiente. S3lo en superficies lisas.	13	8	
6-Deambulaci3n independiente.	12	9	

¹Prueba de chi-cuadrado.

Tabla 20. Descripción de resultados de la deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes, en la visita 4.

	Grupo intervenci3n. (N=31)	Grupo no intervenci3n. (N=20)	
Variable	Frecuencia	Frecuencia	¹Valor p
Deambulaci3n por la calle en el 3ltimo mes.			0,815
Nada	4	1	
Un d3a por semana	7	5	
Cada d3a	11	7	
M3s de una hora cada d3a	9	7	

¹ Prueba de chi-cuadrado.

Tabla 21. Descripci3n de resultados de fuerza muscular medida con dinam3metro, en la visita 4.

Grupos musculares evaluados.	Grupo intervenci3n. (N=41)		Grupo no intervenci3n. (N=42)		
	¹N₀	²Media (DS)	N₀	Media (DS)	VALOR ³p
Psoas mayor					
-Derecho	30	32,67 (5,03)	19	33,63 (5,02)	0,516
-Izquierdo	30	31,13 (5,79)	19	34,16 (6,05)	0,087
Gluteo medio					
-Derecho	30	19,73 (3,84)	19	17,74 (3,64)	0,07
-Izquierdo	30	19 (4,38)	18	19,94 (4,03)	0,461
Obturador y cuadrado femoral					
-Derecho	30	22,173 (4,68)	18	24,39 (5,11)	0,131
-Izquierdo	30	21,23 (4,31)	18	21,61 (3,92)	0,763
Gl3teo mayor					
-Derecho	25	24,80 (4,77)	16	24,50 (5,26)	0,851
-Izquierdo	26	25,42 (4,49)	16	25,25 (5,56)	0,912
Gluteo menor					
-Derecho	29	27,17 (6,34)	17	27,12 (7,11)	0,979
-Izquierdo	28	28,50 (6,26)	17	29,06 (8,08)	0,796

¹Tal como se muestra en la tabla la N era diferente para cada grupo muscular dado que, debido a la reciente intervenci3n, hab3a grupos musculares que no pudieron ser valorados.

² La unidad de medida de la fuerza es en Newtons. ³ T test.

Las variables para medir índice de masa corporal, densidad mineral ósea y análisis corporal total se realizaron en 48 pacientes, en tres fue imposible por motivos de posicionamiento. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Para cada grupo, la densidad mineral ósea y el índice de masa corporal registrados en la visita 4 respecto a los registrados en la visita 1 (a los tres meses de la fractura) no mostraron diferencias significativas. En el análisis corporal total los parámetros de porcentaje graso y grasa total fueron menores y estadísticamente significativos en la visita 4, sólo en el grupo intervención (Tabla 22).

Tabla 22. Resultados del análisis densitométrico y análisis corporal total, en la visita 4.

	Grupo intervención. (N=29)	Grupo no intervención. (N=19)	
Densidad mineral ósea.	² Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
Columna: L1-L4	0,795 (0,136)	0,779 (0,139)	0,708
Cadera: cuello	0,555 (0,090)	0,562 (0,105)	0,806
Cadera: trocánter	0,658 (0,211)	0,586 (0,22)	0,264
Cadera: total	0,675 (0,104)	0,677 (0,152)	0,958
VARIABLES DE ANÁLISIS CORPORAL TOTAL.	³ Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
Cantidad de tejido magro.	36200 (5187)	37078 (6396)	0,603
Cantidad de tejido graso.	23894 (8824)	22334 (7690)	0,532
% GRASA	37,24 (7,22)	36,15 (8,75)	0,640
Índice de masa corporal.	Media (desviación típica)	Media (desviación típica)	VALOR ¹p
IMC	28,03 (5,76)	27,87 (5,34)	0,921

¹ T test.

² La media de la densidad mineral ósea se mide en gr/cm².

³ La media del análisis de tejidos, se mide en gramos.

Los parámetros bioquímicos recogidos en la visita 4 solo mostraron diferencias significativas entre grupos para el calcidiol. La comparación

respecto a la visita 1, mostró una diferencia significativa en los niveles de vitamina D en sangre solo en el grupo intervención $p=0,045$.

La creatinina que en la visita 1 era significativamente superior en el grupo intervención (aunque dentro de los valores normales), en esta visita no mostró diferencias entre los grupos (Tablas 23 y 24).

Tabla 23. Descripción de resultados de los parámetros bioquímicos en la visita 4.

	Grupo Intervención. (n=30) Media (DS)	Grupo no intervención. (n=21) Media (DS)	1p VALOR
Hemoglobina g/dL	126,13 (13,02)	129,85 (10,12)	0,287
Albúmina g/dL	42,46 (3,6)	42,04 (4,46)	0,715
Creatinina $\mu\text{mol/L}$	82,57 (18,5)	91,80 (23,1)	0,125
PTH pmol/L	7,47 (4,4)	6,37 (4,35)	0,395
Calcidiol nmol/L	55,12 (26,31)	36,65 (8,3)	0,03
Proteínas g/L	74,72 (5,07)	74,42 (4,90)	0,835
Cholesterol total mol/L	5,47 (0,78)	5,33 (0,85)	0,550
Bilirrubina nmol/L	10,23 (7,08)	9,45 (5,48)	0,678
AST U/L	28,20 (32,24)	19,50 (4,60)	0,238
ALT U/L	20,83 (24,50)	13,35 (4,9)	0,185
GGT U/L	58,13 (132)	16,42 (15,6)	0,166
FA U/L	115,33 (132,8)	95,57 (25,37)	0,463

1. T test.

Tabla 24. Descripción del número de pacientes según los niveles sanguíneos de vitamina D, en la visita 4.

Grupos en función de los niveles sanguíneos de vitamina D.	Visitas.	Grupo intervención N ₀ -----Frecuencia	Grupo no intervención N ₀ -----Frecuencia
Grupo 1 (<25 nmol/L)	-Basal	34-----7	34-----9
	-Visita 4	30-----2	21-----3
Grupo 2 (25-50 nmol/L)	-Basal	34-----19	34-----17
	-Visita 4	30-----11	21-----18
Grupo 3 (50-75 nmol/L)	-Basal	34-----3	34-----5
	-Visita 4	30-----12	21-----0
Grupo 4 (>75 nmol/L)	-Basal	34-----3	34-----3
	-Visita 4	30-----5	21-----0

N₀, es el número de pacientes a los que se realizó la extracción sanguínea. Grupo 1, deficiencia importante (<25 nmol/L); grupo 2, deficiencia moderada (25-50 nmol/L); grupo 3, deficiencia leve (50-75 nmol/L); grupo 4, normal (>75 nmol/L).

Los resultados del test de calidad de vida ECOS 16 se realizaron en 50 pacientes, uno no lo pudo realizar por dificultades cognitivas. Los resultados obtenidos en el grupo intervención y no intervención no mostraron diferencias significativas (Tabla 25).

Tabla 25. Test de calidad de vida ECOS 16 en la visita 4.

	Grupo intervención. (n=30) Media (DE)	Grupo no intervención. (n=20) Media (DE)	VALOR¹p
Test de calidad de vida. ECOS 16.	1,95 (0,68)	1,99 (0,77)	0,830

¹T test.

El test no se pudo realizar en 1 paciente con dificultades cognitivas.

Los resultados en la visita 4 respecto a los obtenidos en la visita 1 son peores y estadísticamente significativos en ambos grupos, $p=0,05$ para el grupo de no intervención y $p=0,01$ para el grupo intervención. Los pacientes del grupo intervención obtuvieron peores resultados en la valoración de la función física y dolor $p=0,004$. En el grupo no intervención se obtuvieron peores resultados para las preguntas de dimensión psicosocial y temor por la enfermedad $p=0,011$.

Como conclusión del análisis de la visita 4, la mortalidad tras la intervención fue del 7,2%. Los 6 pacientes registrados como éxitos pertenecieron al grupo no intervención.

No hubo diferencias significativas atribuibles a la intervención en las variables para medir deambulaci3n, densidad mineral 3sea, an3lisis corporal total y test de calidad de vida.

S3, se encontraron algunas diferencias significativas dentro de cada grupo al comparar los resultados de la visita 4 con las visitas previas.

5.6-DESCRIPCIÓN DE VARIABLES Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA VISITA A LOS 4 AÑOS.

A los 4 años del inicio del estudio se pudieron recoger datos epidemiológicos completos de 62 personas, 70% del total. El número de fallecidos fue de 16 (19,2%) de los cuales sólo 2 pertenecieron al grupo intervención. De los 16 éxitus, 10 fueron mujeres con una media de edad de 85 años y de 77 para los hombres.

Otras variables registradas en esta visita fueron el número de pacientes con nuevas fracturas en este periodo que fue de 18 (29%), todas ellas se produjeron en los 12 primeros meses después de la fractura. Según su localización, 6 (9%) pacientes tuvieron fracturas de fémur, 8 (13%) fracturas de fémur y de otras localizaciones y 4 (6,5%) en una localización diferente al fémur. No se encontraron diferencias entre los que habían participado en el grupo intervención o no intervención.

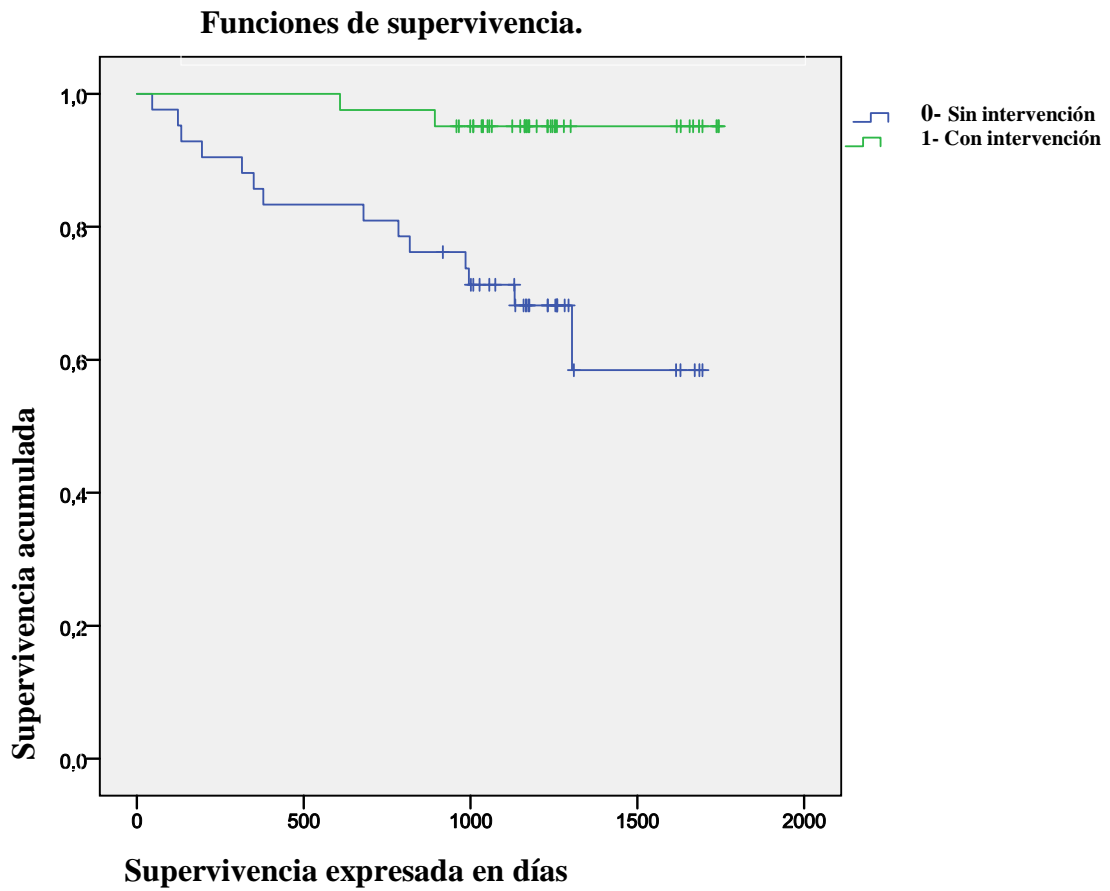
Refirieron seguir tomando calcio con vitamina D, 58 (93,6%) pacientes y bisfosfonatos 49 (79%). No hubo diferencias significativas entre el grupo intervención y no intervención.

Análisis de supervivencia a los 4 años.

El análisis de las dos curvas de supervivencia, en función de si los enfermos tomaron o no dosis altas de vitamina D (hidroferol choque) mostró que en el grupo intervención el 95% de los pacientes sobrevivieron, mientras que en el grupo no intervención sobrevivieron un 67% (Figura 8).

El resultado de la comparación entre estas dos curvas mediante el test estadístico Log Rank mostró una diferencia claramente significativa con una $p=0.001$.

Figura 8. Curva de supervivencia según si los pacientes pertenecieron o no al grupo intervención.



El grupo 1, con intervención se refiere al grupo de pacientes que recibió vitamina D (hidroferol choque) y el grupo 0, no intervención es el que recibió placebo.

6-RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.

6.1-DESCRIPCIÓN DEL TOTAL DE LA MUESTRA.

Del total de los 602 pacientes con fractura osteoporótica registrados durante el ingreso hospitalario por la fractura de fémur, las variables demográficas registradas mostraron una media de edad de 82,67 años, con una desviación típica de 8,05. El 74,6% (449) fueron mujeres, frente al 25,4% (153) que fueron hombres. La procedencia de los pacientes fue; 79% (478) de su domicilio, 18,3% (110) de residencia y 8,2% (11) de un centro socio-sanitario. El lugar de destino al alta tras la intervención quirúrgica fue; 42,9% (258) a un centro socio-sanitario, 33,7% (203) a su domicilio, 17,4% (105) a una residencia, 0,5% (3) fueron traslados de hospital y 5,5% (33) fueron éxitus.

El Barthel medio fue de 82 con una desviación típica de 25. El 5.8% de la muestra mostraron una dependencia absoluta y el 60% fueron totalmente independientes.

El índice de Charlson fue de 0 en el 23,4%, de 1 en el 33,7%, de 2 en el 22,8%, de 3 en el 9,1%, de 4 en el 4,7%, de 5 en el 3,2% y de 6 o más en el 0,9%. A 11 pacientes no se les pudo realizar por falta de información.

Se registraron un 42% de pacientes con fracturas intracapsulares y un 58% con fracturas extracapsulares. En el 51% de los casos el fémur fracturado fue el derecho.

La intervención que se realizó con mayor frecuencia fue la osteosíntesis en el 56,6% de los pacientes, seguida de la hemiartroplastia en el 38,3% y de otras técnicas en el 3,5%. Un 1,5% de pacientes no fueron intervenidos por complicaciones médicas o éxitus. La estancia media del ingreso hospitalario fue de 18,85 días con una desviación típica de 13,1. El tiempo medio esperado para la intervención quirúrgica fue de 4,76 días con una desviación de 6,18. En las primeras 24h desde su ingreso en urgencias

fueron intervenidos el 22,6% de los pacientes, entre las 24-48 horas el 13% y el resto, un 64,4% lo hicieron a partir de las 48 horas .

6.2-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A LOS 4 AÑOS EN TOTAL DE LA MUESTRA.

A los 4 años del inicio del estudio se pudieron recoger datos epidemiológicos completos de 535 pacientes, 89% del total. De ellos 281 (46,7%) fallecieron durante el seguimiento. El número de muertes intrahospitalarias fue del 5,5%, las muertes en el primer mes fueron de 6,5% y a los 3 y 6 meses los porcentajes fueron del 12 % y 15,3% respectivamente. La mortalidad anual fue del 22,6%.

El número de pacientes con nuevas fracturas en este periodo fue de 74 (14%), de los cuales 37 (7%) tuvieron una fractura de fémur, 13 (2,4%) tuvieron más de una fractura, incluyendo una de fémur y 24 (4,5%), tuvieron la fractura en una localización diferente del fémur. Refirieron tomar calcio con vitamina D, 118 (22%) pacientes y algún bisfosfonato 111 (21%).

En el grupo de pacientes fallecidos se encontraron más hombres, la edad fue superior, el Barthel medio al ingreso más bajo y el índice de Charlson al ingreso, más alto. También se observaron diferencias significativas en cuanto al lugar de procedencia y destino al alta y la ingesta de calcio con vitamina D o bisfosfonatos. Sin embargo, el tipo o lado de la fractura, tipo de cirugía, número de días de ingreso o días hasta la intervención quirúrgica y el número o tipo de nuevas fracturas tras el alta, no mostraron tales diferencias (Tablas 26, 27 y 28).

Tabla 26. Descripción de las características demográficas de todos los pacientes en el ingreso (visita de selección), según el estado vital en el seguimiento (N=535).

	Fallecidos (N=281)	Supervivientes (N=254)	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	¹Valor p
Edad -Media (DS)	84 (6,8)	80,3 (8,3)	0,000
Sexo			0,000
- Hombres	94 (33,5)	38 (15)	
- Mujeres	187 (66,5)	216 (85)	
² Índice de Charlson			0,000
-0	46 (16,4)	85 (33,5)	
-1	76 (27)	98 (38,6)	
-2	77 (27,4)	47 (18,5)	
-3	36 (12,8)	12 (4,7)	
-4	21 (7,5)	6 (2,4)	
-5 ó más	18 (6,5)	3 (1,2)	
Índice de Barthel Media (desviación típica)	74,2 (27)	90 (20)	0,000
Lugar de procedencia.			0,009
1-Centro socio sanitario	6 (2,1)	3 (1,2)	
2-Domicilio	206 (73,3)	214 (84,2)	
3-Residencia	69 (24,5)	37 (14,6)	
³ Lugar de destino al alta.			0,000
1-Centro socio sanitario	109 (38,7)	112(44,1)	
2-Domicilio	79 (28,1)	102 (40,1)	
3-Residencia	60 (21,3)	37 (14,6)	

¹ T test o Chi cuadrado según el caso.² En 11 pacientes no se pudo realizar, 7 del grupo éxitus y 3 del grupo en seguimiento. ³Hubo 33 éxitus antes del alta y 3 del grupo que completó el seguimiento fueron trasladados.

Tabla 27. Frecuencia de mortalidad por grupos de edad

Grupos de edad.	Frecuencia en cada grupo de edad (%). (N=602)	Frecuencia de mortalidad (% por grupos)
<60 años	13 (2,2)	2 (15,3)
60-69 años	27 (4,5)	9 (33,3)
70-74 años	53 (8,8)	11 (20,7)
75-79 años	115 (19,1)	41 (35,6)
80-84 años	172 (28,6)	85 (49,4)
85-89 años	145 (24,1)	77 (53,1)
>90 años	77 (12,8)	56 (72,7)

Tabla 28. Descripción de las características de la fractura e ingreso hospitalario de todos los pacientes, según el estado vital en el seguimiento (N=535).

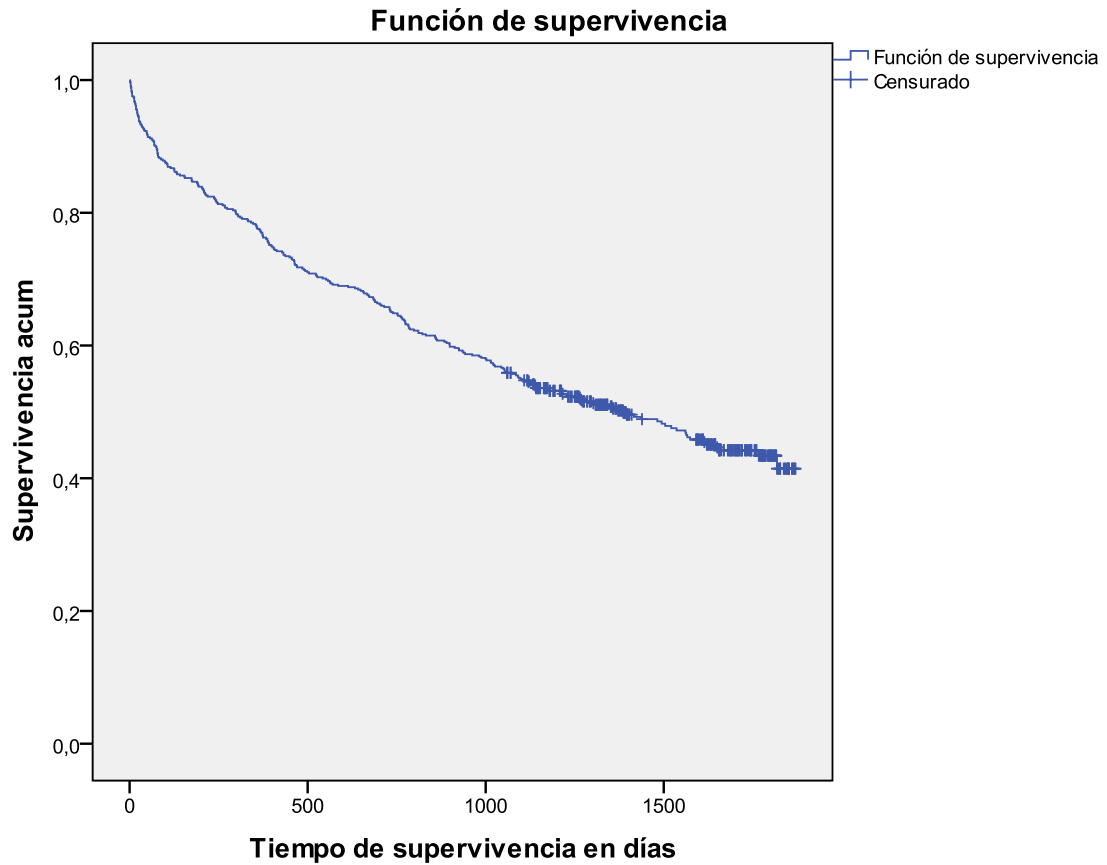
VARIABLES EN RELACIÓN A LA FRACTURA.	FALLECIDOS (N=281). FRECUENCIA (%)	SUPERVIVIENTES (N=254). FRECUENCIA (%)	¹Valor p
Tipo de fractura			0,99
-Intracapsular	119 (42,3)	107 (42,1)	
-Petrocanterea	162 (57,6)	147 (57,8)	
- Fractura de fémur izq	150 (53,3)	114 (45)	0,057
Tipo de cirugía			0,2
-Hemiartroplastia	110 (39,1)	99 (39)	
-Osteosíntesis	155 (55,1)	144 (56,7)	
-Otras	7 (2,5)	11 (4,3)	
-No cirugía	9 (3,2)	0	
Días hasta la IQ	4,79 (8)	4,59 (5)	0,720
Días de estancia hospitalaria.	18,22 (12)	19,56 (15)	0,25
Tratamiento para la osteoporosis tras la fractura			
Calcio/ vitamina D	34 (12)	84 (33)	0,000
Bisfosfonatos	30 (10,5)	81 (32)	0,000
Pacientes con nuevas fracturas			0,4
-Nueva fractura de fémur	17 (6)	20 (7,8)	
-Fractura de fémur y de otras localizaciones.	4 (1,4)	9 (3,5)	
-Fracturas en otras localizaciones.	10 (3,5)	14(5,5)	

¹ T test o Chi cuadrado según el caso.

Análisis de supervivencia a los 4 años.

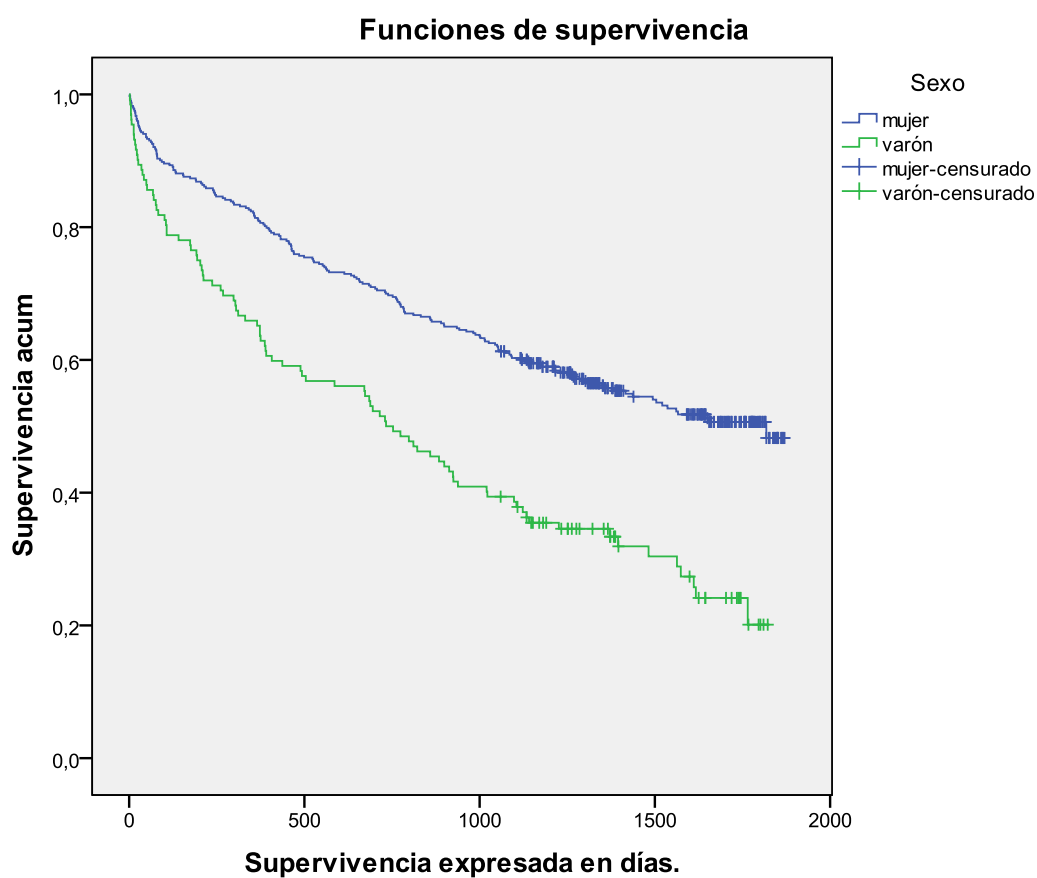
El tiempo medio de supervivencia fue de 1160,36 días (3,2 años), con una desviación típica de 31,84 días (Figura 9).

Figura 9. Curva de supervivencia del total de la muestra, a los 4 años de la fractura (Kaplan-Meier).



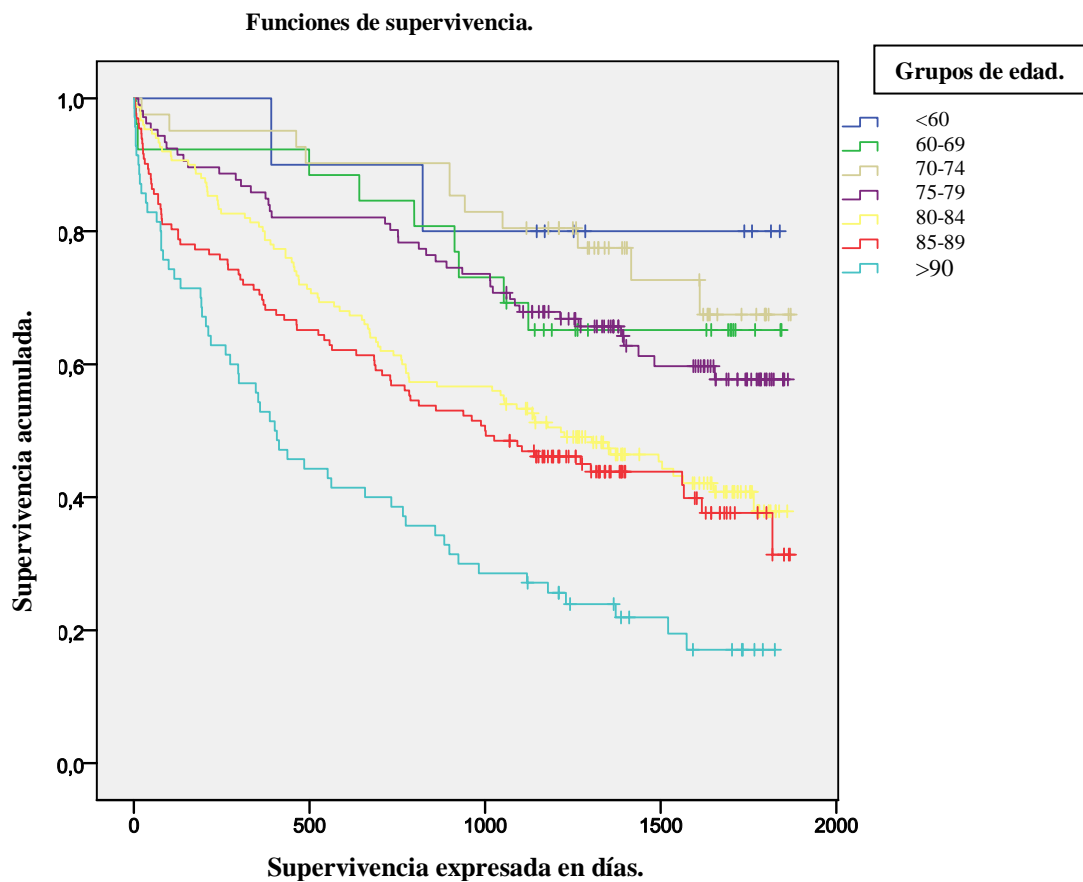
En función del sexo sobrevivieron 216 (53,6%) de las 403 mujeres y 38 (28,8%) de los 132 hombres. El resultado de la comparación entre las dos curvas mediante el test estadístico de Log Rank mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la supervivencia entre el grupo de mujeres, con un valor de la $p < 0.000$ (Figura 10).

Figura 10. Curvas de supervivencia a los 4 años de la fractura, en función del sexo (Kaplan-Meier).



En función de la edad, dividimos la muestra en 7 grupos. El resultado de la comparación entre las curvas mediante el test estadístico de Log Rank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos $p < 0,000$. (Figura 11). Sobrevivieron más los pacientes de menor edad.

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier. Curva de supervivencia a los 4 años, en función de grupos de edad.



Las variables que mostraron capacidad de influir en la mortalidad en el análisis univariante (sexo, edad, índice de Barthel, índice de Charlson, ingesta de calcio con vitamina D o bisfosfonatos, lugar de procedencia y de destino al alta), fueron incluidos en un modelo multivariante (regresión de Cox).

En este modelo, permanecieron con capacidad predictiva independiente el sexo, la edad y los índices de Charlson y Barthel (Tabla 29).

No se realizó análisis individualizado en función del sexo debido al bajo número de hombres en el conjunto de la muestra.

Tabla 29. Factores asociados de manera independiente a mortalidad en el análisis multivariante.

	HR	Intervalo de confianza 95%
Edad	1,05	1,03-1,07
Sexo femenino	0,55	0,41-0,74
Índice de Charlson	1,22	1,11-1,34
Índice de Barthel	0,98	0,98-0,99

Variables incluidas en el modelo: Edad, sexo, índice de Charlson, índice de Barthel, ingesta de calcio con vitamina D, lugar de procedencia y destino al alta.

7-DISCUSIÓN

7.1- ESTUDIO DE INTERVENCIÓN.

Hasta donde conocemos, se trata del primer trabajo que evalúa la supervivencia y deambulación en pacientes con fractura de fémur, tras una intervención con dosis altas de vitamina D y terapia física.

7.1.1- Características de la muestra del trabajo de intervención.

En nuestro estudio, aunque la edad de la muestra fue elevada, se intentó seleccionar a un grupo de pacientes con fractura de fémur que tuvieran un buen nivel autonomía previa y el menor grado de comorbilidad posible. El motivo fue evitar al máximo la influencia del estado basal sobre la salud en general. Por otro lado el hecho de utilizar un programa de ejercicios a realizar en domicilio, obligó a que los pacientes seleccionados tuvieran un nivel cognitivo y unas circunstancias personales que permitieran su ejecución.

Estos criterios se encuentran reflejados solo en los trabajos que incorporan como intervención la terapia física (Bischoff-Ferrari et al. 2010). Sin embargo, la mayoría de ensayos donde la intervención se realizó con vitamina D fueron llevados a cabo con personas frágiles, con alto riesgo de caídas o fracturas de baja energía, que a menudo mostraron unos niveles de calcidiol muy bajos o bien en pacientes autónomos de la comunidad, pero en ambos casos, sin antecedentes de fractura previa.

Por otra parte, el tamaño de la muestra de la muestra permitió hacer un seguimiento muy cercano de los pacientes en las consultas externas y minimizar sesgos de seguimiento. Ello se pone de manifiesto en la adherencia en nuestro estudio, que en cuanto al cumplimiento del tratamiento con la vitamina D (Hidroferol choque) fue del 100%.

El cumplimiento del tratamiento con suplementos de vitamina D en ensayos de mayor envergadura fue del 48% en el ensayo RECORD (Grant et al. 2005), del 59% en el ensayo Women's Health Initiative (Iniciativa sanitaria para la mujer) (Jackson et al. 2006, Wactawski-Wende et al. 2006), del 63% en el Porthouse (Porthouse et al. 2005), del 79% en el ensayo de Meyers (Meyer et al. 2002), del 80% en el de Trivedi (Trivedi, Doll & Khaw 2003a), del 85% en el ensayo de Lips (Lips et al. 1996) y del 83% y 95% respectivamente en los ensayos de Chapuy (Chapuy et al. 2002).

7.1.2-Efecto de la intervención farmacológica del estudio en la supervivencia.

A pesar de no existir diferencias significativas en ambos grupos durante el primer año, tal y como se detalló en los resultados, ninguno de los pacientes fallecidos perteneció al grupo intervención. La baja mortalidad anual, del 7,2%, frente al 22% de la muestra total puede explicarse porque los pacientes del estudio tenían un mayor grado de autonomía y de salud en general, motivos ambos reflejados en los criterios de inclusión/ exclusión. El seguimiento a los 4 años aumentó la cifra de pacientes fallecidos del 7,2% al 19%, de los cuales solo el 2,4% pertenecieron al grupo intervención. La explicación que parece más ajustada, dado que los dos grupos no se diferenciaron en ninguna de las variables analizadas, es la diferencia en la dosis administrada de calcidiol. Se utilizaron dosis equivalentes a 2.000 UI de vitamina D diarias, cinco veces superiores a las habituales en el momento del diseño del estudio.

Aunque no existen estudios de intervención con vitamina D buscando supervivencia en pacientes con fractura de fémur, un metanálisis realizado por Autier (Autier, Gandini 2007) revisó 18 ensayos de la literatura que

evaluaban datos de mortalidad en relación con suplementos de vitamina D. Entre todos incluyeron más de 57.000 pacientes y registraron 4.777 muertes por cualquier causa durante el periodo de seguimiento. En síntesis, el RRC (riesgo relativo compuesto) del estudio indicó una disminución significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa cuando se usaron suplementos de vitamina D (RRC, 0,93; IC 95%, 087-0,99). Las dosis de vitamina D recomendadas en los dos únicos trabajos que tuvieron como objetivo principal valorar supervivencia o mortalidad, fueron de 2.000 UI/día y 100.000 cada 4 meses (equivalente a 830 UI/día). El primero de ellos fue publicado por un grupo alemán que realizó el estudio en una población de 123 hombres y mujeres con insuficiencia cardiaca congestiva y una media de edad de 56 años. Dispensaron 2000 UI vs 800 UI diarias de colecalciferol asociadas a 500 mg de calcio oral durante 15 meses y demostraron como las dosis más altas de vitamina D se asociaban a mayor supervivencia (Schleithoff et al. 2006). El segundo, realizado por Trivevi et al. en Reino Unido, analizó las fracturas clínicas y mortalidad por cualquier causa en pacientes de la comunidad con edades entre 65 y 84 años. A un grupo se le administró 100.000 UI de colecalciferol cada 4 meses y a otro placebo durante 5 años. En este estudio no encontraron efectos de la vitamina D sobre la mortalidad, incidencia de cáncer o enfermedades cardiovasculares (Trivedi, Doll & Khaw 2003a).

En el resto de los estudios el rango de dosis de vitamina D utilizadas osciló entre 400 y 2.000 UI diarias (Chapuy et al. 1992, Lips et al. 1996, Schleithoff et al. 2006, Krieg et al. 1999, Trivedi, Doll & Khaw 2003b, Latham et al. 2003, Harwood et al. 2004b, Harwood et al. 2004b, Avenell et al. 2004). Ésto, unido a las grandes variaciones en el cumplimiento de las indicaciones terapéuticas imposibilitan extraer ninguna conclusión sobre la dosis óptima diaria de vitamina D que se asoció a una reducción de la mortalidad.

Actualmente, se está realizando un estudio epidemiológico, el VITAL (Clinical number NCT0 1169259), con 20.000 personas de EEUU durante 5 años. El objetivo es examinar los efectos de 2.000 UI de vitamina D asociada o no a ácidos grasos omega-3 como medida preventiva no solo sobre enfermedades óseas sino también sobre el cáncer y enfermedades cardiovasculares.

-Tipo de vitamina D.

En lo que se refiere al tipo de vitamina D empleada, no encontramos ningún trabajo donde se utilizara el preparado de calcidiol. Las ventajas del mismo son fundamentalmente su semivida, que es larga y no es necesaria su administración diaria. Ello hace que intervalos de administración espaciados puedan ser igual de eficaces y más prácticos (Vieth 1999). Pensamos que el motivo fundamental del déficit de estudios con este preparado se debe a la falta de comercialización del mismo en América y buena parte de Europa.

-Niveles de vitamina D

La concentración sérica de 25-hidroxi vitamina D o calcidiol se considera un buen indicador de la síntesis dérmica y de la ingesta alimentaria de vitamina D (Bouillon 2009).

En nuestro estudio, el nivel basal medio de calcidiol fue de 42 nmol/L (insuficiencia moderada) después de un mínimo de 3 meses con colecalciferol a dosis de 400 UI/día (dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis, en el momento del estudio). El motivo de utilizar esta dosis de colecalciferol, previo inicio del estudio sobre toda la muestra, fue homogeneizar al máximo el nivel basal entre los pacientes y evitar así

grupos con niveles sanguíneos de calcidiol muy bajos. Por otro lado, se pretendió que todos los pacientes tras el alta hospitalaria recibieran el tratamiento adecuado habitual para la osteoporosis. El 25% de los pacientes presentaron cifras inferiores a 25 nmol/L en la visita 1 y no se encontraron diferencias entre los dos grupos a estudio. Los niveles de calcidiol al final del estudio mostraron medias de 55 nmol/L, significativamente más altas en el grupo intervención con calcidiol respecto a la visita 1 y respecto al grupo no intervención. Dicho nivel entraría dentro del intervalo considerado actualmente como deficiencia leve.

Niveles sanguíneos basales de vitamina D similares a los de nuestro estudio han sido registrados en pacientes que han padecido una fractura de fémur osteoporótica en nuestro entorno (Larrosa et al. 2011).

Pensamos que, el hecho de utilizar dosis de 180.000 UI de calcidiol de forma trimestral, en ningún momento representó niveles sanguíneos muy elevados. Estudios donde se evaluaron los niveles en sangre de vitamina D tras el aporte de dosis muy superiores, 500.000 UI de colecalciferol en una única dosis anual, mostraron que al hacer registros seriados en sangre durante los primeros meses los niveles alcanzaron los 125 nmol/L, se mantuvieron durante tres meses y posteriormente bajaron hasta dosis medias de 75nmol/L al final del año (Sanders et al. 2010). Por tanto es improbable que las dosis de nuestro estudio supusieran niveles sanguíneos tóxicos en algún momento.

Por tanto, y en función de los estudios publicados, no parece haber acuerdo unánime respecto a las dosis, niveles sanguíneos, tipo de preparado o frecuencia de dosificación capaz de influir en la supervivencia. Sí parece que se necesitan dosis superiores a las 800 UI diarias establecidas y que

cifras equivalentes a las 2.000 UI/día son más adecuadas en este grupo de pacientes tras la fractura de fémur osteoporótica.

Además de la dosis adecuada, los mecanismos por los que el suplemento de vitamina D reduciría la mortalidad de cualquier causa, no se conocen. Algunas de las posibles explicaciones se podrían encontrar en los efectos pleiotrópicos de la forma fisiológicamente activa de la vitamina D (1,25-dihidroxi-vitamina D) tanto sobre el esqueleto como sobre la homeostasis del calcio, la osteogénesis, la proliferación y diferenciación celular, el sistema inmune, el transporte de los ácidos biliares, la producción de renina, la actividad sobre el endotelio y las paredes vasculares y el sistema endocrino (Ordóñez-Moran et al. 2005, Bouillon et al. 2006).

7.1.3-Efecto del estudio de intervención sobre la deambulaci3n.

El tiempo medio para recuperarse tras la fractura ha sido estimado como de al menos 6 meses para el autocuidado y de un a3o para la realizaci3n de actividades sociales e instrumentales (Magaziner et al. 2000).

En nuestro estudio, el motivo de la intervenci3n fue conjugar las dosis altas de vitamina D con una educaci3n basada en la pr3ctica diaria y en domicilio, de ejercicios musculares de extremidades inferiores con lo que poder mejorar la fuerza muscular y por tanto la deambulaci3n a largo plazo.

Con el fin de no interferir con el tratamiento habitual de la fractura de fémur, la intervenci3n se inici3 a los tres meses de la cirugía. Los pacientes de ambos grupos recuperaron su capacidad previa para caminar por la calle al cabo de un a3o del inicio del estudio, aunque todos precisaron de mayor ayuda t3cnica o personal para hacerlo. Tampoco existieron diferencias significativas al medir la fuerza de diferentes grupos musculares con un dinam3metro manual. Estos resultados son congruentes con la capacidad de

deambulaci3n registrada con el resto de variables (Walking Score, cuanto camino en el 3ltimo mes y test Time Up and Go), donde la intervenci3n tampoco demostr3 diferencias entre los dos grupos.

A la vista de los resultados, es probable que el n3mero de complicaciones m3dicas y reingresos dificultara la realizaci3n de una parte de la intervenci3n, como fueron los ejercicios, pero tambi3n es posible que los pacientes no los realizaran de forma adecuada por falta de compresi3n de los mismos o simplemente por falta de adherencia a esta parte de la intervenci3n, a pesar de que todos recib3an la informaci3n oral y por escrito.

-Vitamina D y deambulaci3n.

Entre los estudios recientemente publicados sobre el tema, un grupo australiano suplement3 con 150.000 UI de colecalciferol trimestralmente a 686 ancianos de la comunidad y registr3 el n3mero de ca3das, el test Timed Up and Go y la fuerza muscular con dinam3metro manual, sin observar cambios respecto al grupo control. Los autores atribuyen la falta de eficacia al r3gimen intermitente de la vitamina D, aunque es destacable que la cifra media basal de calcidiol entre los participantes fue de 65 nmol/L con una DE de 22, superior a la recogida en la mayor3a de estudios (Glendenning et al. 2011). El hecho de que los pacientes sobre los que se realiz3 la intervenci3n partieran de niveles de deficiencia leves podr3a explicar como otros autores, cuya poblaci3n a estudio ten3a niveles de insuficiencia moderados o graves, s3 han demostrado que la vitamina D puede mejorar la marcha, la velocidad y otros indicadores de salud f3sica. Una revisi3n sistem3tica y metan3lisis sobre la vitamina D y su relaci3n con la marcha, fuerza y balance muscular, publicado recientemente a partir de 13 estudios mostr3 que la suplementaci3n con dosis de 800 UI de vitamina D o m3s

diariamente, tenía efectos beneficiosos sobre el balance y la fuerza muscular, aunque no así sobre la marcha (Muir, Montero-Odasso 2011).

En contra de estos resultados, otros autores concluyen, que la vitamina D no es capaz de mejorar la fuerza muscular, ya que ésta precisa de entrenamiento con resistencia (Bunout et al. 2006, Dhesi et al. 2004, Houston et al. 2007, Stewart et al. 2009).

Ninguno de los trabajos referidos está realizado en pacientes con fractura de fémur, por tanto se puede concluir que no se han encontrado estudios que demuestren que sobre un grupo de pacientes con fractura de fémur la ingesta de dosis altas de vitamina D mejore la deambulación.

-Terapia física y deambulación.

En lo que se refiere a la terapia física, la revisión de trabajos de duración similar al nuestro con seguimientos más intensos por parte de un fisioterapeuta, que en muchos casos supervisó la realización del tratamiento en el propio domicilio del enfermo ha mostrado resultados variables.

Tinetti et al. publicaron un trabajo de rehabilitación con estrategias dirigidas a modificar función física y actividades de la vida diaria versus tratamiento convencional durante 12 meses, en pacientes de más de 65 años que habían presentado una fractura de fémur en las semanas previas. Los resultados mostraron que no había diferencias ni en la deambulación ni en la fuerza en extremidades, al comparar los dos grupos (Tinetti et al. 1999).

Sin embargo, otro estudio mucho más reciente comparó los resultados de un programa de entrenamiento con ejercicios aeróbicos y contra resistencia durante un año, con la práctica habitual tras una intervención de cadera por fractura de fémur. Los resultados mostraron que los participantes en el grupo intervención presentaron aumentos en los niveles de actividad

respecto al grupo control, medidos con diferentes índices (Orwig et al. 2011). Estudios de menor duración (6 meses), comparando ejercicios domiciliarios respecto a entrenamientos supervisados de terapia física convencional en pacientes tras una fractura de fémur, muestran mejores resultados a favor de estos últimos (Binder et al. 2004).

En cuanto al tipo de intervención, solo hemos hallado un estudio realizado en 173 pacientes y orientado a valorar caídas y complicaciones médicas, en el que intervinieron con dosis altas de vitamina D y terapia física. Utilizaron un diseño factorial, aleatorizando los enfermos a una fisioterapia extensa (60 minutos al día supervisados durante la fase aguda post fractura seguido de fisioterapia no supervisada en casa durante un año) versus tratamiento habitual (30 minutos al día supervisados durante la fase aguda sin ejercicios en domicilio, simple ciego) y a terapia de 2.000 UI versus 800 UI de colecalciferol al día doble ciego. Con este estudio se demostró una reducción en el número de caídas, atribuible a la intervención con terapia física extensa, pero no al empleo de vitamina D a dosis altas. En este trabajo no se valoraron ninguno de los parámetros que nosotros utilizamos para medir deambulación (Bischoff-Ferrari et al. 2010).

Por último, una reciente revisión Cochrane con 19 estudios que evaluaron diferentes tipos de ejercicios (aeróbicos, de resistencia, de entrenamiento funcional), lugares de realización diferentes (gimnasio o domicilio), tiempos de inicio desde la fractura también distintos y diferentes grados de supervisión y duración, concluye que no hay evidencia suficiente para determinar que una intervención física determinada sea superior a las otras (Handoll, Sherrington & Mak 2011).

7.1.4- Efecto del estudio de intervención sobre las complicaciones médicas.

Aunque no era un objetivo del estudio llaman la atención los 116 eventos médicos importantes registrados. Estas complicaciones médicas hicieron que los pacientes acudieran a los servicios de urgencias o ingresaran durante el año de seguimiento, pese a que se trató de un grupo de enfermos con un alto nivel de autonomía y salud en general. El análisis por grupos del número de complicaciones importantes mostró una diferencia significativa entre ambos a los 3 y 6 meses del inicio de la intervención, siendo menor el número de éstas en el grupo intervención.

Además del número, destaca que a pesar de las complicaciones que presentaron ambos, el porcentaje de pacientes del grupo intervención que acudieron a las visitas fue superior a los del grupo no intervención. Una de las posibles explicaciones podría atribuirse a que las complicaciones médicas en el grupo intervención fueran menos graves que las del grupo no intervención, lo cual no les impidió el desplazamiento hasta los controles realizados en las consultas externas del hospital, pero el tipo de complicaciones no fue motivo de registro en nuestro estudio.

De acuerdo con estas conclusiones, Bischoff et al. realizaron un estudio con un grupo de pacientes que habían presentado una fractura de fémur a quienes se les aleatorizó a una dosis de 2.000 versus 800 UI/día de colecalciferol, doble ciego y a un programa de ejercicios extenso (60 minutos al día supervisados durante la fase aguda post fractura seguido de fisioterapia no supervisada en casa durante un año) versus el tratamiento habitual (30 minutos al día supervisados durante la fase aguda sin ejercicios en domicilio, simple ciego). Al cabo de un año de seguimiento, demostraron que la fisioterapia domiciliaria no influyó en el número de los ingresos hospitalarios, pero si lo hizo la dosis de 2.000 UI/día de

colecalfiferol, que consiguió reducirlos (Bischoff-Ferrari et al. 2010). Como posibles explicaciones a este descenso en el número de reingresos propusieron los datos publicados en un metanálisis reciente con ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego, que demostró una eficacia anti-fractura de la vitamina D dosis dependiente. Así, concluyeron que se precisan dosis más altas a las que se venían utilizando hasta ahora, o lo que es lo mismo, dosis capaces de generar un nivel de calcidiol en sangre por encima de los 30 ng/ml (Bischoff-Ferrari et al. 2009c). Por tanto, el uso de dosis de vitamina D de 2.000 UI/día podría explicar beneficios relativos en cuanto al menor número de ingresos por caídas y refracturas. Otra de las posibles explicaciones que dieron en la reducción de las complicaciones en el grupo de pacientes tratados con dosis altas de vitamina D, fue el papel de ésta en la respuesta inmune a agentes infecciosos tales como la tuberculosis (Liu et al. 2006) o bacterias y virus que provocan infecciones del tracto respiratorio superior (Cannell et al. 2006, Laaksi et al. 2007). Un efecto favorable sobre estas infecciones podría explicar la reducción en el número de los ingresos hospitalarios. Sin embargo, todos estos datos están basados en análisis de grupos pequeños y necesitan de su confirmación con muestras de mayor tamaño.

7.1.5- Efecto del estudio de intervención sobre la aparición de nuevas fracturas.

Un apartado específico de las complicaciones serían las fracturas ulteriores. En nuestro estudio no vimos diferencias entre el número de fracturas que se produjeron en cada grupo, intervención versus no intervención. El número de pacientes con nuevas fracturas clínicas fue de 18, 14 de las cuales fueron de fémur. Todas tuvieron lugar en los 12 primeros meses tras la cirugía y no hubo diferencias entre ambos grupos.

En contra de nuestros resultados, revisiones recientes sí han demostrado reducir el número de fracturas no vertebrales con dosis altas de vitamina D, en al menos un 20% para individuos de 65 o más años sin fractura de fémur previa (Bischoff-Ferrari et al. 2009c).

Otros autores, por el contrario, han publicado trabajos donde dosis altas de vitamina D aumentaban el número de caídas y fracturas entre sus participantes, tal es el caso de Smith et al. que utilizó dosis anuales 300.000 UI de ergocalciferol subcutáneo durante tres años (Smith et al. 2007) o Sanders et al. con dosis de 500.000 UI de colecalciferol oral en dosis única anual (Sanders et al. 2010). En ambos casos se trataba de pacientes sin fractura de fémur previa.

No hemos encontrado estudios que valoren reducción en el número de nuevas fracturas en pacientes con fractura previa de fémur, después de administrar dosis altas de vitamina D, además del tratamiento habitual para la osteoporosis.

7.1.6- Efecto del estudio de intervención sobre la Densidad Mineral Ósea y el Análisis Corporal Total.

Nosotros no observamos ningún cambio en la densidad mineral ósea después de la intervención con calcidiol a dosis altas y terapia física. Algunas justificaciones serían los periodos de inmovilidad prolongada secundarios a los ingresos por complicaciones médicas y que un seguimiento durante 12 meses es poco tiempo para demostrar diferencias significativas en la DMO en esta muestra.

-Vitamina D y DMO (densidad mineral ósea).

En la revisión de los estudios existentes, los resultados de aquellos realizados en pacientes sin fractura han demostrado que el aporte de suplementos de vitamina D se asocia con un ligero aumento de la densidad mineral ósea en ancianos (Zhu et al. 2008, Grados et al. 2003, Chapuy et al. 1992) y mujeres postmenopáusicas (Jackson et al. 2006). En pacientes con fractura de fémur, el estudio NoNOF realizado con 150 mujeres a las que se aleatorizó en 4 grupos diferentes de tratamiento (300.000 UI de ergocalciferol inyectado en dosis única, 300.000 UI de ergocalciferol dosis única inyectado y 1g/día de calcio, 800 UI/día de colecalciferol más 1 g/día de calcio o sin tratamiento) demostró al cabo de un año mejorías significativas en la DMO de cuello de fémur y en la DMO de cadera total, en todos los grupos tratados con vitamina D, respecto al grupo no tratado. Pese a ello, los autores dicen que las diferencias encontradas son pequeñas y que un año es poco tiempo para hablar de resultados de densidad mineral ósea en este tipo de pacientes (Harwood et al. 2004a).

-Terapia física y DMO.

La intervención con terapia física y su relación con la DMO muestra resultados diferentes en función de si el paciente sobre el que se aplica dicha intervención ha padecido o no una fractura de fémur.

Un metanálisis de 10 trabajos realizados en mujeres postmenopáusicas (n=595) concluyó que había una tendencia hacia el incremento en la DMO de cuello femoral en las pacientes que realizaron ejercicios, respecto a los controles (Kelley, Kelley 2006, Korpelainen et al. 2006).

Sin embargo, estudios de similar intervención pero realizados con pacientes tras una fractura de fémur no demostraron mejoría sobre la densidad mineral ósea (Korpelainen et al. 2006, Villareal et al. 2004), incluso para diferentes intensidades de ejercicio (Yamazaki et al. 2004, Bembien et al. 2000). Uno de ellos es el de Binder et al. que realizaron un estudio con un grupo 90 pacientes tras 16 semanas desde la fractura de fémur, aleatorizados a realizar una terapia física de ejercicios en casa versus ejercicios contra resistencia supervisados. En el control a los 6 meses de iniciado el tratamiento, demostraron que no existieron diferencias en la DMO. Para evitar el efecto de la insuficiencia grave de vitamina D en los resultados, todos los pacientes del estudio con niveles basales de calcidiol por debajo de 15ng/ml recibieron una dosis única de vitamina D de 100.000 UI (Binder et al. 2004). De acuerdo con estos resultados, otro trabajo con 180 pacientes de similares características a quienes se les aleatorizó a realizar la terapia física convencional versus programa de rehabilitación supervisado durante un año, tampoco mostraron cambios significativos en la DMO (Orwig et al. 2011).

Por tanto, aunque la vitamina D y la terapia física parecen influir sobre la densidad mineral ósea en pacientes sin fracturas osteoporóticas, no ocurre

lo mismo cuando estos tratamientos se aplican sobre población tras haber padecido una fractura de fémur. En este grupo de pacientes, los resultados con terapia física no han demostrado mejoría en la DMO realizada al cabo de un año. La vitamina D muestra pequeños cambios solo sobre algunas de las localizaciones valoradas. Es decir, predomina el efecto de pérdida progresiva de densidad mineral ósea registrada en estudios observacionales previos, realizados al año de la fractura de fémur (Fox et al. 2000).

- Vitamina D, terapia física y Análisis Corporal Total.

El análisis corporal total en nuestro estudio no mostró cambios entre los grupos. En el grupo intervención, los parámetros de porcentaje graso y grasa total de la visita 4 respecto a los de la visita 1 fueron menores y estadísticamente significativos. Una explicación posible de estos resultados sería una pérdida grasa secundaria a un incremento de la movilización en el grupo intervención, pero sin la suficiente entidad como para poder reflejar cambios significativos con las técnicas utilizadas para medir deambulación. En contra de esta teoría, los resultados funcionales tras un año desde fractura de fémur han demostrado una mínima correlación con la cantidad de grasa total (Wehren et al. 2005).

No hemos encontrado estudios que correlacionen intervenciones con vitamina D o terapia física sobre pacientes con fractura de fémur osteoporótica y análisis de cuerpo entero. La mayoría son estudios de corta duración y/o observacionales.

El grupo de Di Mónaco et al. han realizado estudios para correlacionar la cantidad de músculo post-intervención medido con esta técnica y la recuperación funcional del paciente evaluada con el índice de Barthel. Los trabajos mencionados se realizaron por separado en hombres y mujeres y sólo encontraron una correlación positiva para los primeros (Di Monaco et

al. 2007), pero no así en mujeres (Di Monaco et al. 2006). En el mismo sentido los estudios de Travison et al, demostraron un aumento de la fuerza en la cadera que se correlacionó con la cantidad de músculo medido por DMO y con el aumento por este motivo del índice de masa corporal (IMC) (Travison et al. 2008).

Otros estudios observaciones realizados al año de la fractura han mostrado cambios en el análisis corporal expresados como una disminución de la cantidad de músculo medido por DMO en un 6% y una multiplicación por 3 del tejido graso total (Fox et al. 2000).

A la vista de todos estos trabajos y aunque no se pueden extraer conclusiones ya que no se dispone de estudios de intervención similares al nuestro, el hecho de que existan variaciones en los porcentajes grasos y en los de músculo nos abre un campo de investigación con esta técnica. Una de las posibles vías de estudio sería conseguir establecer una correlación entre los niveles de calcidiol y los porcentajes grasos, lo cual permitiría la recomendación individualizada de las dosis de vitamina D. Todo ello de acuerdo a las especificaciones que sobre este punto hacen las últimas guías de la IOF (Dawson-Hughes et al. 2010), en las cuales el grupo de pacientes obesos o con alto porcentaje de tejido adiposo sería uno de los supuestos con indicación de dosis más altas de vitamina D. Además se trata de una prueba incruenta y barata (ya que se puede incorporar al densitómetro y realizar de forma similar a la medición de la densidad mineral ósea). Actualmente, no existen técnicas más rápidas e inocuas que el análisis de cuerpo entero para analizar el porcentaje de tejido magro, óseo y graso en la misma exploración.

7.1.7- Efecto del estudio de intervención en la calidad de vida.

La fractura de cadera en población anciana es un fuerte predictor de deterioro de la salud. Incluso después de corregirlo por diferentes variables como la edad, la comorbilidad y la vida en pareja, la calidad de vida se ve afectada (Smith, Avis & Assmann 1999, Mathisen et al. 2007).

Esta fuerte asociación entre la fractura de cadera y el empeoramiento de la salud quedó reflejada en nuestro estudio, donde pese a no encontrar diferencias significativas entre los dos grupos, en ambos la calidad de vida se deterioró. La alteración en el índice utilizado para medirla (ECOS-16) no se vio influida por la intervención realizada en el estudio, aunque sí hubo diferencias sobre las dimensiones en que cada grupo se afectó. Para el grupo intervención, los peores resultados fueron para preguntas de las dimensiones de función física y dolor y para el grupo no intervención, para preguntas de las dimensiones psicosocial y temor a la enfermedad, sin poder encontrar una explicación válida para tales resultados.

Los trabajos sobre calidad de vida tras la fractura osteoporótica de cadera que analizan intervenciones con tratamientos médicos o rehabilitadores son escasos y más aún, cuando buscamos escalas específicas para osteoporosis.

El GQOL (cuestionario de calidad de vida para la osteoporosis) fue, junto al QUALEFFO (cuestionario de calidad de vida de la fundación europea de osteoporosis) el que se utilizó para la creación del ECOS-16.

Rohde et al. en un grupo de 118 pacientes del norte de Europa con buen estado físico y mental evaluó el efecto de la fractura de cadera sobre la calidad de vida utilizando el GQOL y la comparó con un grupo control. Los resultados mostraron que el grupo con fractura de cadera presentó peores resultados que el grupo control, incluso después de corregir los resultados con variables sociodemográficas, variables clínicas y tests de calidad de vida global (Rohde et al. 2008).

Otro trabajo más reciente realizado por el mismo grupo en 61 pacientes con fractura de cadera, pero de forma prospectiva durante dos años, mostró un descenso significativo en la calidad de vida durante el primer año en todos los dominios del SF 36 excepto en la función social. También disminuyó significativamente el GQOL, tanto en el primer como en el segundo año de seguimiento (Rohde et al. 2010).

Estudios de intervención como el de Binder et al. donde se realizó una intervención con terapia física a un grupo de pacientes tras la cirugía por fractura de fémur osteoporótica obtuvieron mejores resultados en las escalas de calidad de vida los pacientes del grupo intervención. Para su valoración usaron test genéricos como el SF-36 y los resultados fueron más favorables en las subescalas de salud general o función física, que en la de función social (Binder et al. 2004).

7.1.8- Limitaciones y ventajas del estudio.

Una de las limitaciones del estudio fue el número de pacientes incluidos. Dado que el diseño fue elaborado para ver cambios en la supervivencia es posible que el número de pacientes incluidos para evaluar otros aspectos fuera insuficiente.

Otra limitación fue el número de casos perdidos en las visitas de seguimiento debido fundamentalmente a complicaciones médicas. Creemos que las dificultades de reclutamiento y la poca adherencia a los tratamientos con terapia física son lo que condiciona el bajo número de pacientes en las cohortes de estos estudios.

Algunas de las ventajas a destacar en este trabajo fue el seguimiento por un grupo muy reducido de profesionales todos ellos del mismo centro, lo cual disminuyó sesgos de seguimiento y permitió recopilar un importante número de variables con las que se obtuvo información muy útil sobre la población de nuestro entorno, fundamental para el diseño de estudios más amplios. Entre estas variables o datos útiles para la elaboración de nuevos trabajos destacan en primer lugar las ausencias en las visitas de control, debidas fundamentalmente a complicaciones médicas, pese a ser un grupo de pacientes que había sido seleccionado previamente buscando un buen estado de salud. En segundo lugar y aunque no fue motivo de registro como variable se detectaron algunas carencias en el seguimiento de estos pacientes y en posible relación con las complicaciones médicas como fueron, la falta de un referente sanitario y/o familiar que controlara la medicación de los pacientes o frecuentes cambios de domicilio. Debido a los problemas de dependencia inicial por la fractura, más del 50% de los pacientes abandonan su casa y se trasladan a centros de recuperación, residencias o casa de familiares, originando a veces entre dos y tres

traslados a lo largo del año, con el correspondiente cambio de lugar de residencia y por tanto de médico de familia.

Por último, otro de los valores destacables del estudio fue que el hospital de la Santa Creu i Sant Pau asume todas las fracturas de la población de su entorno, con lo cual las pérdidas debidas a pacientes que pudieran haber sido tratados en otros centros es mínima y sólo se daría en casos de pacientes intervenidos en hospitales privados, porcentaje muy bajo en nuestro medio. De igual modo, las complicaciones o fallecimientos pudieron ser recogidos con un porcentaje mínimo de pérdidas ya que pudieron documentarse con los informes del hospital o en los ambulatorios de la zona (con registro informatizado de las historias clínicas).

7.2-ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE TODA LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

La mayoría de estudios sobre mortalidad tras fractura de fémur en nuestro país son análisis retrospectivos, con poca información sobre estado de salud o autonomía previo. Igualmente, aportan poca información sobre el cumplimiento de la prevención secundaria tras el alta hospitalaria y sobre la incidencia de nuevas fracturas.

El presente trabajo es el estudio prospectivo de mortalidad en pacientes con fractura de fémur osteoporótica, con mayor tiempo de seguimiento en España. Benet-Travé et al. en 1991 publicaron datos de mortalidad en pacientes de similares características pero con seguimiento a un año (Benet-Travé et al. 1997b).

7.2.1- Mortalidad tras la fractura de fémur osteoporótica.

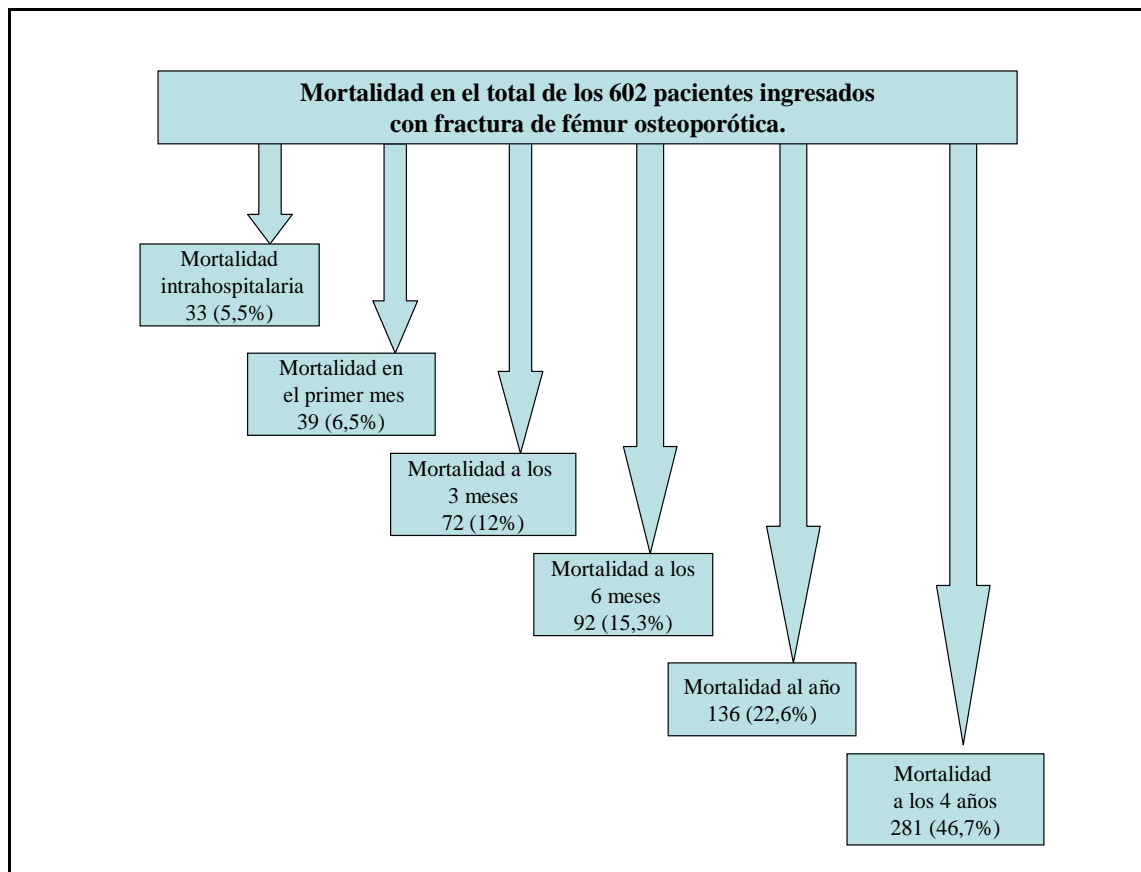
Las cifras de mortalidad intrahospitalaria en nuestra población fueron del 5,5%, inferiores a las publicadas por Benet-Travé et al. hace 10 años y similares a la de otros trabajos más recientes (Alvarez-Nebreda et al. 2008). Respecto a lo publicado en otros países, las cifras varían entre el 2,3% en EEUU (Shah et al. 2001) y el 13,9% de algunos trabajos del norte de Europa (van de Kerkhove et al. 2008, Dahl 1980) (Figura 12).

El 6,5% de las muertes se produjo en el primer mes, de igual forma que en la mayoría de estudios, confirmando que en este mes se produce entre un tercio y un cuarto del total de éxitus anuales, que en nuestro caso fue del 22,6% (Lawrence et al. 2002).

A los 3 meses, ocurrieron algo más de la mitad de las muertes (Allaf, Lovell 2004, Bass et al. 2007, Fisher et al. 1991) y a los 6, la cifra fue cercana al 70% del total (Farahmand et al. 2005, Allaf, Lovell 2004).

La mortalidad anual del 22,6% fue inferior a la publicada en otras series como la de Johnell y Kanis en pacientes de más de 50 años (25%) (Johnell, Kanis 2004), la de Sosa et al. en una población de Gran Canaria (30%) (Sosa Henriquez et al. 1993) o la de Jiang et al. en Canadá (30%) (Jiang et al. 2005). Sin embargo, la mortalidad a los 4 años fue del 46,7%, similar a los datos publicados por otros autores, para grupos de la misma edad (Tsuboi et al. 2007).

Figura 12. Resumen de la mortalidad en la muestra total de pacientes.



Por tanto pese a cifras de mortalidad más bajas durante el primer año post-fractura, la mortalidad a los 4 años es equiparable a la publicada en otras series. Una posible explicación, aunque no disponemos de todos los datos para sustentarla, sería que el tratamiento de las complicaciones médicas en

algunos pacientes con niveles altos de comorbilidad es superior a lo usual. Por otra parte, es posible que las poblaciones incluídas en los estudios difieran en cuanto a parámetros de calidad de vida, comorbilidad y dependencia aunque este supuesto es menos probable, al tratarse de países de similar nivel socioeconómico.

7.2.2- Factores asociados a mortalidad tras la fractura de fémur osteoporótica.

En nuestra serie, la edad, el sexo, la comorbilidad y la funcionalidad medida con el índice de Barthel se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

La media de edad de la muestra fue de 82,67 años, ligeramente superior a la publicada en otros hospitales del país (Alvarez-Nebreda et al. 2008, Izquierdo Sanchez et al. 1997, Olmos et al. 1992). Se constató, que la mortalidad fue superior entre los pacientes de edad más avanzada. Esta relación mayor edad, mayor mortalidad en pacientes con fractura de fémur osteoporótica ha sido demostrada en varios trabajos y se mantiene durante el ingreso (Jiang et al. 2005, Benet-Trave et al. 1997a) y en los meses posteriores (Farahmand et al. 2005, Empana, Dargent-Molina & Breart 2004). El análisis de la supervivencia a los 4 años en nuestro estudio, separando la muestra por grupos de edad, también mostró mayor supervivencia entre los más jóvenes.

La tasa de mortalidad por sexos fue el doble entre los hombres y dicha diferencia se mantuvo durante los 4 años de seguimiento, de igual forma que en otros trabajos (Benet-Trave et al. 1997b). Algunos estudios han confirmado esta diferencia incluso hasta 20 años después de la fractura

(Paksima et al. 2008, Forsen et al. 1999, Kanis et al. 2003, Vestergaard, Rejnmark & Mosekilde 2007).

La comorbilidad inicial en el grupo de pacientes que fallecieron a los 4 años fue significativamente más alta, de acuerdo con lo publicado en la literatura (Jiang et al. 2005, Paksima et al. 2008, Richmond et al. 2003, Dahl 1980, Allaf, Lovell 2004, Bass et al. 2007, Vestergaard, Rejnmark & Mosekilde 2007). Si bien, algunos autores no han demostrado esta relación entre comorbilidad y mortalidad (Farahmand et al. 2005, Cipitria et al. 1997).

La capacidad funcional inicial medida con el índice de Barthel fue inferior en el grupo que falleció a los 4 años de seguimiento. Este resultado refleja lo publicado en otros trabajos, en los que una mayor dependencia funcional pre-fractura es predictor de mortalidad post-fractura (Magaziner et al. 1990, Mullen, Mullen 1992, Nettleman et al. 1996, Kenzora et al. 1984, Marottoli et al. 1994).

7.2.3- Momento de la intervención quirúrgica y mortalidad tras la fractura de fémur osteoporótica.

En nuestra serie, el tiempo medio desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica fue de 4,7 días, no observándose ninguna relación entre el momento de la cirugía y la mortalidad. En el mismo sentido, dos trabajos han demostrado que un retraso quirúrgico de hasta 4 días desde el ingreso en urgencias no afectó apreciablemente a la supervivencia (Moran et al. 2005, Doruk et al. 2004). Actualmente no existe consenso en cuanto al momento idóneo de la cirugía. De hecho las guías del Royal College of Physicians (Royal College of Physicians 1989, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2002) recomiendan la cirugía en las primeras 24 horas,

mientras que otros autores amplían este tiempo a las primeras 48h (Chilov et al. 2003) con el fin de evitar complicaciones y/o aumento de la mortalidad. En nuestra serie, y pese a que nosotros no analizamos la relación con la mortalidad, el número de enfermos intervenidos en las primeras 24 horas fue del 22,6%, superior al 20,8%, de otros trabajos (Maggi et al. 2009). Aunque lo idóneo sería realizar la cirugía de forma precoz es evidente que el momento quirúrgico está supeditado al estado de salud del enfermo y a aspectos relacionados con la organización hospitalaria.

7.2.4-Incidencia de nuevas fracturas y prevención secundaria tras la fractura de fémur osteoporótica.

En nuestro trabajo, el 14% de los pacientes sufrieron nuevas fracturas en el periodo de 4 años de seguimiento. Creemos que esta cifra puede estar infravalorada, ya que solo se registraron aquellas de las cuales pudimos confirmar la información con radiología o informe médico. Cuando se les preguntó sobre si estaban tomando o habían tomado calcio y vitamina D y/o bisfosfonatos, nos encontramos que sólo el 19,6% y el 18,4% respectivamente lo había hecho. Esta cifra tan baja se puede explicar por el hecho de que la entrevista se realizó de forma telefónica y algunos pacientes o familiares no fueron capaces de recordarlo, aunque también es cierto que dentro de la población entrevistada estaba el grupo de pacientes del estudio de intervención (cuya adherencia al tratamiento fue del 90%) a quienes se les hizo un seguimiento del tratamiento durante un año.

Aunque los pacientes con una fractura de fémur tienen un riesgo aumentado de nuevas fracturas (Berry et al. 2007, Chapurlat et al. 2003, Elliot-Gibson et al. 2004, Lonroos et al. 2007), tales pacientes frecuentemente no reciben tratamiento adecuado (Kamel 2005, Siris et al.

2003). La tendencia de éste y otros estudios refleja que tras haber sufrido una fractura de fémur, el porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos para la osteoporosis oscila en torno al 20-30% (Kamel 2005, Siris et al. 2003, Petrella, Jones 2006).

En un informe realizado en pacientes del Reino Unido, en los cuatro meses posteriores a una fractura de cadera por traumatismo leve, se descubrió que los pacientes con fractura de cadera tenían más probabilidad de estar recibiendo calcio con vitamina D (51%) que los pacientes con fracturas en otras localizaciones (23%). Aun así, solo el 43% recibían un tratamiento adecuado para la osteoporosis tras recuperarse de una fractura de cadera (Clinical Effectiveness and Evaluation Unit 2007). Recientemente, un estudio retrospectivo de cohortes en Bélgica también puso de manifiesto que únicamente el 6% de mujeres postmenopáusicas con fractura de cadera recibió tratamiento contra la osteoporosis (Rabenda et al. 2008).

Con variaciones según los diferentes países, los enfermos tras la fractura de fémur siguen sin hacer prevención secundaria, pese a la evidencia de sus beneficios en lo que a nuevas fracturas y mortalidad se refiere (Lyles et al. 2007)

8-CONCLUSIONES.

- Los suplementos de vitamina D con dosis trimestrales de 180.000 UI de calcidiol y un programa de terapia física a realizar en domicilio durante el primer año postintervención de fractura de fémur osteoporótica mejoran la supervivencia al cabo del año y dicha mejoría se mantiene a los cuatro años de seguimiento.
- La intervención mixta con vitamina D a dosis altas junto con un programa de terapia física a realizar en domicilio por el mismo paciente no influye sobre la deambulaci3n al cabo del a1o.
- La intervenci3n mixta con vitamina D a dosis altas junto con un programa de terapia f3sica a realizar en domicilio por el mismo paciente no influye en la calidad de vida.
- La intervenci3n mixta con vitamina D a dosis altas junto con un programa de terapia f3sica a realizar en domicilio por el mismo paciente no influye sobre la densidad mineral 3sea, aunque s3 existe una p3rdida de tejido graso significativa dentro del grupo intervenci3n.
- En nuestra serie de pacientes con fractura de f3mur osteopor3tica, la mortalidad anual es ligeramente inferior a los resultados publicados para cohortes de nuestro entorno, pero se iguala a los 4 a1os.

Podr3amos decir que la vitamina D a dosis altas mejora la supervivencia a corto y largo plazo, eventualmente a trav3s de la disminuci3n en el n3mero de complicaciones que tiene lugar durante el primer a1o de la intervenci3n.

Sin embargo no se puede afirmar que una dosis alta de vitamina D junto con terapia f3sica a realizar en domicilio por el mismo paciente favorezca la deambulaci3n, la calidad de vida o la densidad mineral 3sea.

CONCLUSIÓN FINAL.

El calcidiol es un principio activo, barato, de cómoda administración y disponible en nuestro país. Su administración a dosis altas conjuntamente con el tratamiento habitual para la osteoporosis, en pacientes que han presentado una fractura de fémur de origen osteoporótico, ha demostrado mejorar la supervivencia. De ahí la importancia de implementar la prevención secundaria en estos pacientes, con dosis altas de calcidiol.

El alto número de complicaciones médicas durante el estudio, incluso en muestras de población como la nuestra con índices altos de salud, nos ha de alertar para mejorar el grado de seguimiento y coordinación entre los diferentes profesionales sanitarios, cuidadores y familia del enfermo.

Las condiciones personales y el entorno social de estos pacientes hacen necesaria la integración de los tratamientos de intervención física muscular dentro de programas multifuncionales. Dichos programas tienen que estar dirigidos en su totalidad por un mismo grupo reducido de profesionales sanitarios, capaces de sintetizar todo un abanico de actuaciones y adecuarlo a las posibilidades de cada paciente.

9-ANEXOS

1-PLAN DE TRABAJO.

VISITA DE SELECCIÓN.

En esta visita se incluyeron los pacientes ingresados por fractura de fémur de origen osteoporótico (N=602). Las variables registradas durante el ingreso hospitalario fueron:

Variables demográficas.

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Lugar de procedencia (centro socio-sanitario, domicilio, residencia).
- Destino al alta (centro socio-sanitario, domicilio, residencia).

Variables en relación con la fractura y la estancia hospitalaria.

- Fecha de ingreso y de alta.
- Fecha de intervención quirúrgica.
- Tipo de fractura.
- Lado de la fractura; fémur izquierdo o derecho.
- Tipo de intervención quirúrgica.

Variables determinantes de la inclusión/exclusión de los pacientes en el estudio de intervención.

- Índice de Barthel.
- Índice de Charlson.
- En caso de tener un diagnóstico de demencia se realizó la Escala de Deterioro Global de Reisberg.

VISITA BASAL.

En esta visita se incluyeron sólo a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el estudio de intervención y que dieron su consentimiento por escrito para participar, n=88. Fue realizada también durante el ingreso hospitalario. Las variables registradas fueron:

Variables demográficas.

- Actividad laboral realizada durante su vida.
- Nivel socio-económico.

Variables relacionadas con factores de riesgo de fractura osteoporótica.

- Antecedentes familiares y personales de fractura de fémur de origen osteoporótico.
- Edad de menarquia, edad de menopausia y antecedentes de histerectomía, con o sin anexectomía, en las mujeres.
- Encuesta alimentaria sobre lácteos.
- Encuesta tabáquica.
- Encuesta sobre ingesta de alcohol.
- Encuesta sobre ingesta de café o té.
- Encuesta sobre actividad física realizada previa al ingreso.

Variables para describir capacidad funcional previa a la fractura.

- Índice de Barthel.
- Deambulación por la calle en el último mes.

-Walking Ability Score.

Variables relacionadas con la estancia hospitalaria.

Complicaciones médicas durante el ingreso hospitalario.

Variables en relación con la ingesta de fármacos.

Debido a la media de edad elevada de los pacientes, muchos de ellos tomaban medicaciones diversas, alguna de las cuales puede influir en el metabolismo fosfocálcico. Dada la dificultad de estratificar a los pacientes por bloques, en función de los fármacos se decidió obviar completamente esta información y recogerla una vez iniciado el estudio, en la visita 1.

VISITA 1.

Esta visita se realizó a los tres meses desde la fractura de fémur a los pacientes del estudio de intervención. El lugar de realización fueron las consultas externas de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Las variables registradas fueron:

Variable de seguimiento.

Éxito, cambio de domicilio por incapacidad, complicación importante, nueva fractura, pérdida.

Registro farmacológico.

Se registró si el paciente había tomado el bisfosfonato y el calcio con colecalciferol recomendado al alta hospitalaria.

También se incluyeron en dicho registro la ingesta de otros fármacos en relación con el metabolismo del calcio o bien con las caídas.

Horas de insolación.

Variables para medir capacidad funcional de extremidades inferiores tras la intervención quirúrgica.

-Deambulación por la calle en el último mes.

-Test de timed-up-and-go.

-Walking Ability Score.

-Análisis de la fuerza muscular con dinamómetro manual.

Variables antropométricas, densidad mineral ósea y análisis corporal total.

-Peso y talla.

-La densidad mineral ósea de columna (L1-L4), cuello de fémur, trocánter y cadera total.

-Análisis corporal total.

Variables bioquímicas.

Extracción sanguínea venosa durante la visita.

Test de calidad de vida, ECOS 16.

Administración del tratamiento combinado.

Además de los test y procedimientos comentados, a los pacientes incluidos en el **grupo intervención**, se les administró la vitamina D (hidroferol choque), tal como se detalla en la descripción del tratamiento. Además al enfermo y familia o acompañantes se les recomendó como realizar una serie de ejercicios para practicar en domicilio. Estas recomendaciones se realizaron además de las indicadas por el traumatólogo y la fisioterapeuta durante el ingreso hospitalario. A los pacientes del grupo **no intervención** se les administró el placebo de la vitamina D, tal como se detalla en la descripción del tratamiento. Al enfermo y familia o acompañantes se les hizo una recomendación general sobre la importancia de continuar con las indicaciones que traumatólogo y fisioterapeuta habían realizado durante el ingreso hospitalario, sin hacer hincapié sobre la realización de ningún ejercicio en particular.

En ambos grupos, se insistió en la importancia del tratamiento con calcio, vitamina D y bisfosfonatos que se había realizado en el momento del alta hospitalaria. En caso de intolerancia al carbonato cálcico se recomendó el pidolato cálcico. En caso de intolerancia al ácido alendrónico se recomendó el risedronato 35 mg a la semana.

VISITAS 2 Y 3.

Estas visitas se realizaron a los 6 y 9 meses en las consultas del hospital a los pacientes del estudio de intervención. Las variables registradas fueron:

Variable de seguimiento.

Éxito, cambio de domicilio por incapacidad, complicación importante, nueva fractura, pérdida.

Registro farmacológico.

Se registró si el paciente había tomado el bisfosfonato y el calcio con colecalciferol recomendado al alta hospitalaria.

Administración del tratamiento combinado.

De forma similar a como se detalla en la visita 1, en función de si pertenecieron o no al grupo intervención.

VISITA 4.

Es la visita final del estudio de intervención. Se realizó a los 12 meses de la fractura de fémur, en las consultas externas del hospital, a los pacientes del estudio de intervención. Las variables recogidas fueron:

Variable de seguimiento.

Éxito, cambio de domicilio por incapacidad, complicación importante, nueva fractura, pérdida.

Registro farmacológico.

Se registró si el paciente había tomado el bisfosfonato y el calcio con colecalciferol recomendado al alta hospitalaria.

Variables para medir capacidad funcional de extremidades inferiores tras la intervención quirúrgica.

- Deambulación por la calle en el último mes.
- Test de timed-up-and-go.
- Walking Ability Score.
- Análisis de la fuerza muscular con dinamómetro manual.

Variables antropométricas, densidad mineral ósea y análisis corporal total.

- Peso y talla.
- La densidad mineral ósea de columna (L1-L4), cuello de fémur, trocánter y cadera total.
- Análisis corporal total.

Variables bioquímicas.

Extracción sanguínea venosa durante la visita.

Test de calidad de vida, ECOS 16.

VISITA A LOS 4 AÑOS.

A los 88 pacientes incluidos en el estudio de intervención se les citó a una visita de control a los 4 años. Las variables registradas fueron:

Variable de seguimiento.

Éxitus, cambio de domicilio por incapacidad, complicación importante, nueva fractura, pérdida.

Variable sobre nuevas fracturas y localización de las mismas

Variable sobre la ingesta de bisfosfonatos, calcio y/o vitamina D.

Al resto de los pacientes, hasta completar los 602 que ingresaron con fractura de cadera y que se registraron dentro del estudio epidemiológico se les realizó el control vía telefónica personalmente o en su defecto, al familiar cuidador. Las variables registradas en este caso fueron las mismas y se dieron como válidas si las respuestas se pudieron confirmar a través de la historia hospitalaria o del ambulatorio, tanto las referentes a fracturas, como a las de confirmación de la fecha en caso de éxitus.

2- HOJA DE RECOMENDACIÓN DE EJERCICIOS.

-FLEXIÓN DE CADERA.

Íleo psoas. Sentado en una silla con las rodillas flexionadas a 90 grados, levantar el pie del suelo unos 30 cms.

Repetir 10 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 20 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 30 veces al día durante 14 días.

Al cabo de un mes, se hará el ejercicio con un peso de medio kilogramo en el tobillo y a los dos meses con 1 kilogramo. Repetir 30 veces y cambiar de pierna.

-EXTENSIÓN DE CADERA.

Glúteo mayor. En decúbito prono con la rodilla flexionada a 90 grados, levantar la rodilla de la cama 20-30 cm.

Repetir 10 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 20 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 30 veces al día durante 14 días.

Al cabo de un mes, se hará el ejercicio con medio Kg. en el tobillo (un saquito de arena) y a los dos meses con un peso de 1 Kg. en el tobillo. Repetir 30 veces y cambiar de pierna.

-ABDUCCIÓN DE LA CADERA.

Glúteo medio. En decúbito lateral, levantar la pierna en extensión 30 cm.

Repetir 10 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 20 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 30 veces al día durante 14 días.

Al cabo de un mes, se hará el ejercicio con medio Kg. en el tobillo (un saquito de arena) y a los dos meses con un peso de 1 Kg. en el tobillo.

Repetir 30 veces y cambiar de pierna.

Tensor de la fascia lata. Igual que el anterior pero iniciando el ejercicio con flexión a 45 grados de la cadera. Cambiar de pierna.

-ROTACIÓN LATERAL DE LA CADERA.

Obturador y cuadrado femoral. Sentado en una silla, con un cojín debajo de la cadera; con la rodilla flexionada a 90 grados, el pie gira en el aire acercándose a la rodilla contraria.

Repetir 10 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 20 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 30 veces al día durante 14 días.

Al cabo de un mes, se hará el ejercicio con medio kilogramo en el tobillo (un saquito de arena) y a los dos meses con un peso de 1 Kg. en el tobillo. Repetir 30 veces y cambiar de pierna.

-ROTACIÓN INTERNA DE LA CADERA.

Glúteo menor y medio, tensor de la fascia lata. Sentado en una silla con un cojín debajo de la cadera y con las rodillas flexionadas a 90 grados, el pie gira hacia fuera manteniendo el muslo quieto.

Repetir 10 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 20 veces al día, durante 7 días. Después;

Repetir 30 veces al día durante 14 días.

Al cabo de un mes, se hará el ejercicio con medio Kg. en el tobillo (un saquito de arena) y a los dos meses con un peso de 1 Kg. en el tobillo.

Repetir 30 veces y cambiar de pierna.

3-ÍNDICE DE CHARLSON.

-1 PUNTO.

- Infarto agudo de miocardio (evidencia de hospitalización o cambios enzimáticos y/o electrocardiograma).
- Insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda, aneurisma de la aorta torácica o abdominal de más de 6 cm).
- Enfermedad cerebro vascular (AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio).
- Demencia (evidencia en la historia de deterioro cognitivo previo).
- Enfermedad respiratoria crónica.
- Enfermedad del tejido conectivo (lupus, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide).
- Ulcus gastroduodenal (tratamiento por ulcus o hemorragia digestiva alta).
- Hepatopatía crónica leve (sin evidencia de hipertensión portal, incluyendo a aquellos con hepatitis crónica).
- Diabetes (tratamiento con insulina o hipoglicemiantes sin complicaciones posteriores no se incluyen los tratados sólo con dieta).

-2 PUNTOS.

- Hemiplejia (consecuencias de AVC u otra condición).

- Insuficiencia renal crónica moderada/severa (diálisis o creatinina > 265 $\mu\text{mol/L}$ mantenida de forma repetida).
- Tumor o neoplasia sólida (cáncer sin metástasis).
- Leucemia (leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas).
- Linfoma (todos los linfomas, Waldestrom y mieloma).

-3 PUNTOS.

- Hepatopatía crónica moderada/severa (evidencia de hipertensión portal: ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

-6 PUNTOS.

- Tumor o neoplasia sólida con metástasis.
- SIDA, no portadores asintomáticos.

4- ESCALA DE DETERIORO GLOBAL DE REISBERG.

Reisberg	Memoria y concentración	Orientación	Situación social	Comunicación	Autoreconocimiento de los síntomas
GDS 1 Ausencia de alteración cognitiva.					Ausencia de quejas subjetivas.
GDS 2 Disminución cognitiva muy leve.	Olvido del sitio en que ha dejado objetos familiares. Olvido de nombres muy conocidos anteriormente.		No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.		Quejas subjetivas de defectos de memoria.
GDS 3 Deterioro cognitivo leve.	Dificultad evidente para evocar palabras y nombres. Recuerda poco de lo que ha leído y a las personas nuevas.	Puede perderse yendo a un lugar no familiar. Puede perder un objeto de valor o colocarlo en un sitio equivocado.	Los compañeros de trabajo son conscientes del declive en su rendimiento laboral.		Negación o desconocimiento de los defectos.
GDS 4 Deterioro cognitivo Moderado.	Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales. Déficit en el recuerdo de su historia personal. Falta de concentración.		Disminución de la capacidad para viajar. Descontrol de su economía.	Disminución de las muestras de afecto. Dejadas/os en las situaciones más exigentes.	La negación es el mecanismo de defensa dominante.
GDS 5 Deterioro cognitivo moderado-grave. Demencia inicial.	Incapacidad de recordar datos importantes (dirección, teléfono y nombre de los familiares próximos). Dificultad para contar hacia atrás.	Desorientación en el tiempo (fecha, día de la semana, estación del año...) Desorientación en el espacio.	No puede estar mucho tiempo sin recibir asistencia. No requiere asistencia para la higiene personal ni para comer. Tiene dificultades a la hora de escoger la ropa.		

<p>GDS 6. Deterioro cognitivo grave. Demencia moderada.</p>	<p>Puede olvidar el nombre de su cónyuge y depende totalmente de su cuidador. Desconocimiento de los acontecimientos recientes. Cierta conocimiento de su vida pasada.</p>	<p>Desconocimiento de su entorno, del año, de la estación...</p>	<p>Requiere asistencia para realizar las actividades cotidianas. Puede presentar incontinencia.</p>	<p>Conducta delirante (puede acusar a su cónyuge de impostor o hablar con personas imaginarias o con el espejo).</p>	<p>Síntomas obsesivos (por ejemplo actividades de limpieza). Abulia cognitiva, pérdida del interés por falta de desarrollo de un pensamiento.</p>
<p>GDS 7 Deterioro cognitivo muy grave. Demencia grave.</p>		<p>Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la capacidad de caminar.</p>	<p>Incontinencia urinaria. Requiere asistencia para alimentarse y para la higiene personal.</p>	<p>Pérdida de todas las capacidades verbales.</p>	<p>Signos y síntomas neurológicos y corticales.</p>

5- ÍNDICE DE BARTHEL.

ALIMENTACIÓN

10- Come sólo en un tiempo razonable. Capaz de poder utilizar cubiertos si los necesita, cortar el alimento, extender mantequilla.

5- Necesita ayuda para alguna de las actividades previas.

0- Necesita ser alimentado.

BAÑO

5- Capaz de bañarse o ducharse, incluyendo salir o entrar de la bañera y secarse.

0- Necesita alguna ayuda.

VESTIRSE

10- Capaz de ponerse, quitarse y colgar la ropa, atarse los cordones, abrocharse los botones o utilizar cremalleras. Se excluye la utilización del sujetador.

5- Necesita ayuda para al menos la mitad del trabajo de estas actividades. Debe de hacerlo en un tiempo razonable.

0- Incapaz de hacerlo.

ARREGLARSE

5- Capaz de lavarse las manos y la cara, peinarse, maquillarse, limpiarse los dientes y afeitarse.

0- Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIONES

10- Capaz de controlar las deposiciones. Capaz de colocarse un supositorio o un enema.

5- Incontinencia ocasional o requiere ayuda para supositorio o enema.

0- Incapaz de hacerlo.

MICCIÓN

10- Capaz de controlar la micción de día y de noche. Capaz de cuidar la sonda y cambiar la bolsa de orina.

5- Incontinencia ocasional o no le da tiempo a llegar al baño o necesita ayuda ocasional para cuidar la sonda uretral.

0- Incapaz de hacerlo.

RETRETE

10- Capaz de bajarse y subirse la ropa, de no mancharla, sentarse y levantarse de la taza, de usar papel higiénico. Si lo quiere, puede apoyarse sobre una barra. Si quiere cuña, debe ser capaz de colocarla, vaciarla y limpiarla.

5- Necesita ayuda para aguantar el equilibrio, en el manejo de la ropa o en la utilización del papel higiénico.

0- Incapaz de hacerlo.

TRASLADARSE desde la cama al sillón o a la silla de ruedas.

15- Capaz de realizar con seguridad el traslado del sillón a la cama, tanto con el andador como con la silla de ruedas (levantando reposapiés, cerrando la silla), conseguir sentarse o tumbarse en la cama e igualmente volver de la cama al sillón.

10- Necesita ayuda mínima para algún paso de esta actividad o ser supervisado física o verbalmente en los distintos pasos.

5- Necesita gran ayuda para levantarse de la cama o para trasladarse al sillón. Puede permanecer sentado sin ayuda.

0- Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULAR

15- Puede caminar 45 metros sin ayuda o supervisión, espontáneamente o con muletas (no andador). Si lleva prótesis es capaz de ponérsela y quitársela solo.

10- Necesita ayuda o supervisión para caminar 45 metros. Deambula con andador.

5- En silla de ruedas puede empujar la silla 45 metros y manejarla con soltura (doblar esquinas, girar, maniobrar por casa).

0- Si utiliza silla de ruedas, debe ser empujada por otra persona.

SUBIR Y BAJAR ESCALERAS.

10- Es capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede usar bastones o muletas o apoyarse en la barandilla.

5- Necesita ayuda.

0- Incapaz de salvar escalones.

6- CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS. ECOS 16.

1- ¿Con qué frecuencia ha tenido dolor de espalda?

1- No he tenido dolor de espalda.

2- 1 día.

3- 2 o 3 días.

4- 4 o 6 días.

5- Cada día.

2- ¿Cómo diría que ha sido su dolor de espalda?

1- Leve.

2- Molesto.

3- Moderado.

4- Fuerte.

5- Insoportable.

3- ¿Cuánto malestar o sufrimiento ha tenido a causa de su dolor producido por estar de pie durante mucho rato?

1- Ningún malestar o sufrimiento.

2- Un poco de malestar o sufrimiento.

3- Moderado malestar o sufrimiento.

4- Mucho malestar o sufrimiento.

5- Muchísimo malestar o sufrimiento.

4- ¿Cuánto malestar o sufrimiento ha tenido a causa del dolor al inclinarse o doblarse?

1- Ningún malestar o sufrimiento.

- 2-Un poco de malestar o sufrimiento.
- 3-Moderado malestar o sufrimiento.
- 4-Mucho malestar o sufrimiento.
- 5-Muchísimo malestar o sufrimiento.

5- Durante los últimos 7 días, ¿Ha dormido mal a causa del dolor de espalda?

- 1-Ninguna noche.
- 2-Una noche.
- 3-Dos noches.
- 4-Tres o cuatro noches.
- 5-Cada noche.

6- ¿Cuánta dificultad ha tenido para hacer las tareas domésticas de la casa? (si usted no se ocupa de las tareas domésticas, responda como si las hiciera usted).

- 1-Ninguna dificultad.
- 2-Un poco de dificultad.
- 3-Moderada dificultad.
- 4-Mucha dificultad.
- 5-No puedo hacer nada en absoluto.

7- ¿Cuánta dificultad ha tenido para subir un piso por las escaleras?

- 1-Ninguna dificultad.
- 2-Un poco de dificultad.
- 3-Descansando al menos una vez.
- 4-Sólo subo con ayuda.
- 5-No puedo subir en absoluto.

8- ¿Cuánta dificultad ha tenido para vestirse?

- 1-Ninguna dificultad.
- 2-Puedo vestirme sólo con un poco de dificultad.
- 3-Puedo vestirme sólo con moderada dificultad.
- 4-A veces necesito ayuda para vestirme.
- 5-No puedo vestirme sin ayuda.

9- ¿Cuánta dificultad ha tenido para inclinarse o doblarse?

- 1-Ninguna dificultad.
- 2-Un poco de dificultad.
- 3-Moderada dificultad.
- 4-Mucha dificultad.
- 5-No puedo en absoluto.

10-¿Hasta qué punto ha estado limitado para andar?

- 1-Nada limitado.
- 2-Un poco limitado.
- 3-Moderadamente limitado.
- 4-Muy limitado.
- 5-No puedo en absoluto.

11-¿Cuánta dificultad ha tenido para visitar a familiares o amigos?

- 1-Ninguna dificultad.
- 2-Un poco de dificultad.
- 3-Moderada dificultad.
- 4-Mucha dificultad.
- 5-No puedo hacer nada en absoluto.

12-¿Se ha sentido desanimado?

- 1-No.
- 2-Raramente.
- 3-A veces.
- 4-A menudo.
- 5-Siempre.

13-¿Ha visto el futuro con esperanza?

- 1- Siempre
- 2- A menudo.
- 3- A veces.
- 4- Raramente.
- 5- No.

14-¿Se ha sentido frustrado?

- 1-No.
- 2-Raramente.
- 3-A veces.
- 4-A menudo.
- 5-Siempre.

15-¿Ha tenido miedo a caerse?

- 1-No.
- 2-Raramente.
- 3-A veces.
- 4-A menudo.
- 5-Siempre.

16-¿Ha tenido miedo a tener una fractura?

1-No.

2-Raramente.

3-A veces.

4-A menudo.

5-Siempre.

7- HOJA DE INFORMACIÓN.

Introducción.

Se le ha invitado a participar de forma voluntaria en un estudio de investigación sobre las posibles vías de tratamiento una vez se ha producido una fractura de fémur no patológica.

En este estudio habrá dos posibles vías de tratamiento, que serán elegidas al azar. En la visita basal, el paciente recibirá de su médico la vitamina D (hidroferol choque) o un placebo e información sobre actividad física. Además el médico le prestará toda la información necesaria para el cumplimiento del tratamiento.

Antes de que dé su conformidad para participar en este estudio de investigación, es muy importante que lea y comprenda bien este impreso. En él se describen el propósito, los procedimientos, los efectos beneficiosos, las molestias y las precauciones derivadas del estudio. También se describen los procedimientos alternativos y su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento.

Se prevé que su participación en el estudio de intervención, dure como máximo un año.

En este estudio participarán todas las personas con fracturas no patológicas que ingresen en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante dos años.

Propósito del estudio.

El propósito principal del estudio consistirá en conocer la mejoría en la supervivencia al cabo de 4 años, en un grupo de pacientes tras una fractura

de cadera de causa osteoporótica, una vez realizado un programa de intervención.

El programa de intervención tendrá una duración de un año, durante el cual se realizarán dos vías de tratamiento. En la primera el paciente recibirá uno de los tratamientos aprobados para el uso en la osteoporosis grave (ácido alendrónico semanal y calcio) y un seguimiento desde el punto de vista óseo y muscular por parte del equipo médico de osteomineral. En la segunda vía, además el paciente recibirá un aporte de vitamina D.

Al cabo de 4 años se realizará una nueva visita de control evolutivo.

Requisitos para participar.

Los requisitos de la participación son, la presencia de una fractura osteoporótica de fémur en los tres meses previos, controlada en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y un estado físico y mental que capacite al paciente a realizar las actividades que exige el estudio.

Es importante que sea completamente sincero con el médico y su equipo acerca de su historia clínica, ya que no debería participar en el estudio si no cumple los criterios.

Debe utilizar la medicación empleada en el estudio siguiendo las instrucciones proporcionadas por su médico.

Procedimientos del estudio.

En la visita basal el médico realizará una comprobación de los datos de su historial médico y se le realizarán diversos tests. Estas pruebas nos servirán

de punto de partida antes de iniciar el tratamiento y valorarán si el paciente es candidato a participar en el estudio.

Las siguientes visitas tendrán lugar a los 3, 6, 9 y 12 meses de la visita basal. En la primera se realizará una medición del peso, talla, fuerza (dinamómetro), densidad mineral ósea de columna y cadera, un análisis de tejidos y una analítica completa. En las visitas posteriores se harán mediciones de fuerza y algunos de los tests realizados en la visita 1. Se realizará una extracción de sangre al final del estudio al igual que un nuevo análisis de densidad mineral ósea y análisis de tejidos.

En la visita 1 recibirá de su médico la vitamina D (hidroferol choque) o placebo y la información sobre educación para mejorar fuerza en extremidades inferiores. Además, su médico le prestará toda la información necesaria para el cumplimiento del tratamiento.

Cuando regrese a las sucesivas visitas el médico le aclarará cualquier duda que tuviera sobre el tratamiento.

A lo largo de todo el primer año de seguimiento, los dos grupos recibirán, ácido alendrónico (Fosamax) o risedronato (Actonel) semanal y una dosis de 500mg de Calcio Sandoz Forte D. En uno de los grupos de forma trimestral durante 6 meses (3 dosis) se le administrará vitamina D (hidroferol choque) y en el otro placebo.

En el grupo intervención, la información para la realización de ejercicios musculares diarios será más amplia.

La última visita tendrá lugar a los 4 años y será solo de control evolutivo.

Riesgos asociados.

Su participación en este estudio puede comportar los riesgos que se asocian a la ingesta de los diferentes medicamentos empleados: ácido alendrónico, risedronato, carbonato cálcico con colecalciferol y vitamina D (Hidroferol choque). Todos ellos referidos en las especificaciones de dichos medicamentos.

Todos los medicamentos utilizados tienen aprobado su uso para la indicación de fractura de fémur de causa osteoporótica.

La práctica de ejercicios musculares, sobre miembros inferiores, puede tener el riesgo asociado de una mala praxis por parte del paciente.

Otros riesgos.

A la mayoría de las personas los pinchazos con aguja para la extracción de sangre no le suelen causar problemas graves, pero a veces provocan sangrados, hematomas, molestias, infecciones y/o dolor en el lugar del pinchazo.

Además en algunas visitas del estudio se efectuarán mediciones de la densidad mineral ósea (DEXA) de la cadera y columna y el análisis corporal total. Estos procedimientos no son invasivos. La cantidad de radiación recibida con todos estos estudios juntos, es similar a la de una radiografía de tórax.

Debe seguir atentamente las instrucciones del médico para realizar el tratamiento. No debe dar la medicación a otras personas y consérvela fuera del alcance de los niños.

Si surgiera información nueva e importante durante el estudio que pudiera modificar su deseo de continuar participando, se le comunicará de inmediato.

Por último, usted puede empeorar la deambulaci3n en cualquier momento del estudio, sin que ello se deba a los tratamientos o procedimientos realizados.

Notificaci3n de reacciones adversas.

Si usted tiene alguna lesi3n, reacci3n adversa u otra experiencia extraña para su salud durante este estudio, comuniquese la de inmediato al personal de enfermería ó al Dr-----en el -----(nº de tel3fono). Puede llamar durante el día, para notificar las reacciones adversas.

Participaci3n en el estudio.

Su participaci3n en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede rechazar tomar parte en este estudio o bien interrumpir su participaci3n en el mismo en cualquier momento, sin que esto suponga una p3rdida de los beneficios a los que tuviera derecho, antes de incorporarse al ensayo.

El Dr-----puede suspender este tratamiento o su participaci3n en el mismo, sin solicitar su consentimiento para ello. Si esto ocurriera podría ser como resultado de una mala reacci3n que usted tuviera al tratamiento en cualquiera de sus aspectos o de nuevos datos que su m3dico conozca sobre la seguridad o eficacia del mismo.

Si usted interrumpe su participación en el estudio, el médico del estudio o un miembro del equipo, le informará de cualquier asunto relacionado con la retirada del mismo.

Tratamiento y compensación de daños.

Existe un seguro de responsabilidad que cubre los gastos derivados del daño de su salud causado por el tratamiento en estudio o los procedimientos realizados, así como cualquier perjuicio económico, que pudiera derivarse directamente de dicho daño, siempre y cuando haya seguido las instrucciones del médico responsable en el estudio, de acuerdo con la legislación vigente (Ley 25/1990 del Medicamento y R.D. 561/1993 sobre ensayos clínicos en humanos).

Posibles efectos beneficiosos.

El fármaco y los procedimientos, no tendrán ningún costo para usted. Recibirá información acerca de su estado de salud después de las exploraciones realizadas en este estudio.

Aunque el tratamiento que usted recibe es el indicado para su patología no hay garantía alguna de que usted vaya a tener efectos beneficiosos médicos.

La información extraída en este estudio, beneficiará básicamente al tratamiento de otros pacientes en el futuro.

Preguntas.

Si usted tiene dudas póngase en contacto con el Dr-----

Confidencialidad.

El médico del estudio y su equipo mantendrán de forma confidencial la información médica obtenida y ésta no se hará pública, si no es requerido por la ley.

Los datos obtenidos en este estudio que no le identifiquen a usted individualmente serán utilizados para su publicación.

El Comité Ético del Hospital y las autoridades sanitarias podrán revisar su historial médico con el fin de verificar datos y/o procedimientos. De acuerdo con la Ley 15/99 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales requeridos (sexo, edad...) son sólo necesarios para obtener los objetivos del estudio. Su nombre no aparecerá en los documentos del estudio y su identidad no se hará pública a menos

que sea requerida por los objetivos del estudio, una situación de urgencia o por ley.

El equipo promotor del estudio procesará sus datos médicos y personales informáticamente bajo condiciones de seguridad con el fin de obtener los resultados del estudio. Solamente el personal del equipo, tendrá acceso a la información y será tratada confidencialmente. Los resultados del estudio se comunicarán a las autoridades sanitarias y ocasionalmente a la comunidad científica en congresos y/o publicaciones.

Sus datos pueden ser trasladados a otros países pero se asegura su confidencialidad, independientemente de la legislación vigente en cada país.

Sus datos pueden ser usados para otros fines científicos. Usted tiene el derecho de acceder a sus datos y cambiarlos o cancelarlos justificadamente, a través de su doctor.

Con la firma de este consentimiento, usted autoriza la revisión y almacenamiento de la información obtenida, así como la transferencia de los datos, tal y como se describe en el párrafo anterior.

Firmas.

Para su reclutamiento, usted o su representante legal deben firmar y fechar la página de firmas.

8-CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Para participar en este estudio usted deberá firmar esta página.

Al firmar esta página, confirma lo siguiente:

Yo, -----

(Nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con

(Nombre y apellidos del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente. Fecha.

Firma del investigador. Fecha.

10-BIBLIOGRAFIA.

- "Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)", 2002, *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 4, pp. 716-724.
- Abrahamsen, B., van Staa, T., Ariely, R., Olson, M. & Cooper, C. 2009, "Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review", *Osteoporos Int*, vol. 20, no. 10, pp. 1633-50.
- Abrahamsen, B. & Vestergaard, P. 2010, "Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997-2006", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 21, no. 3, pp. 373-380.
- Adams, J.S. & Hewison, M. 2010, "Update in vitamin D", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 95, no. 2, pp. 471-478.
- Aguado, P., del Campo, M.T., Garces, M.V., Gonzalez-Casaus, M.L., Bernad, M., Gijon-Banos, J., Martin Mola, E., Torrijos, A. & Martinez, M.E. 2000, "Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 11, no. 9, pp. 739-744.
- Allaf, N. & Lovell, M. 2004, "Annual review of fractured neck of femur mortality rates: is this a true picture?", *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 86, no. 5, pp. 347-8.
- Altadill Arregui, A., Gomez Alonso, C., Virgos Soriano, M.J., Diaz Lopez, B. & Cannata Andia, J.B. 1995, "Epidemiology of hip fracture in Asturias", *Medicina clinica*, vol. 105, no. 8, pp. 281-286.
- Alvarez-Nebreda, M.L., Jimenez, A.B., Rodriguez, P. & Serra, J.A. 2008, "Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain", *Bone*, vol. 42, no. 2, pp. 278-285.
- Annweiler, C., Schott, A.M., Berrut, G., Fantino, B. & Beauchet, O. 2009, "Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic

- review", *The journal of nutrition, health & aging*, vol. 13, no. 10, pp. 893-898.
- Arboleya, L.R., Castro, M.A., Bartolome, E., Gervas, L. & Vega, R. 1997, "Epidemiology of the osteoporotic fracture of the hip in the province of Palencia", *Revista clinica espanola*, vol. 197, no. 9, pp. 611-617.
- Ascherio, A., Munger, K.L. & Simon, K.C. 2010, "Vitamin D and multiple sclerosis", *Lancet neurology*, vol. 9, no. 6, pp. 599-612.
- Autier, P. & Gandini, S. 2007, "Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials", *Archives of Internal Medicine*, vol. 167, no. 16, pp. 1730-1737.
- Avenell, A., Gillespie, W.J., Gillespie, L.D. & O'Connell, D. 2009, "Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, vol. (2), no. 2, pp. CD000227.
- Avenell, A., Grant, A.M., McGee, M., McPherson, G., Campbell, M.K. & McGee, M.A. 2004, "The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention--a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design", *Clin Trials*, vol. 1, no. 6, pp. 490-8.
- Badia, X., Prieto, L., Roset, M. & Diez-Perez, A. 2000, "Development of the ECOS-16 clinical questionnaire for the assessment of the quality of life in patients with osteoporosis", *Medicina clinica*, vol. 114 Suppl 3, pp. 68-75.
- Banerjee, P. & Chatterjee, M. 2003, "Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview", *Molecular and cellular biochemistry*, vol. 253, no. 1-2, pp. 247-254.
- Bass, E., French, D.D., Bradham, D.D. & Rubenstein, L.Z. 2007, "Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures", *Ann Epidemiol*, vol. 17, no. 7, pp. 514-9.
- Bemben, D.A., Feters, N.L., Bemben, M.G., Nabavi, N. & Koh, E.T. 2000, "Musculoskeletal responses to high- and low-intensity resistance training in early postmenopausal women", *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 32, no. 11, pp. 1949-1957.

- Benet-Trave, J., Dominguez-Garcia, A., Sales-Perez, J.M., Orozco-Delclos, R. & Salleras-Sanmarti, L. 1997a, "In-hospital case-fatality of aged patients with hip fracture in Catalonia, Spain", *Eur J Epidemiol*, vol. 13, no. 6, pp. 681-6.
- Benet-Trave, J., Dominguez-Garcia, A., Sales-Perez, J.M., Orozco-Delclos, R. & Salleras-Sanmarti, L. 1997b, "In-hospital case-fatality of aged patients with hip fracture in Catalonia, Spain", *European journal of epidemiology*, vol. 13, no. 6, pp. 681-686.
- Bergman, G.J., Fan, T., McFetridge, J.T. & Sen, S.S. 2010, "Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis", *Current medical research and opinion*, vol. 26, no. 5, pp. 1193-1201.
- Berry, S.D., Samelson, E.J., Hannan, M.T., McLean, R.R., Lu, M., Cupples, L.A., Shaffer, M.L., Beiser, A.L., Kelly-Hayes, M. & Kiel, D.P. 2007, "Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study", *Archives of Internal Medicine*, vol. 167, no. 18, pp. 1971-1976.
- Binder, E.F., Brown, M., Sinacore, D.R., Steger-May, K., Yarasheski, K.E. & Schechtman, K.B. 2004, "Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: a randomized controlled trial", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 292, no. 7, pp. 837-846.
- Binkley, N. & Krueger, D. 2008, "Evaluation and correction of low vitamin D status", *Current osteoporosis reports*, vol. 6, no. 3, pp. 95-99.
- Binkley, N., Krueger, D., Gemar, D. & Drezner, M.K. 2008, "Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 93, no. 5, pp. 1804-1808.
- Binkley, N., Ringe, J.D., Reed, J.I., Ljunggren, O., Holick, M.F., Minne, H.W., Liu, M., Lamotta, A., West, J.A. & Santora, A.C. 2009, "Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial", *Bone*, vol. 44, no. 4, pp. 639-647.
- Bischoff-Ferrari, H.A., Borchers, M., Gudat, F., Durmuller, U., Stahelin, H.B. & Dick, W. 2004, "Vitamin D receptor expression in human

muscle tissue decreases with age", *J Bone Miner Res*, vol. 19, no. 2, pp. 265-9.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Platz, A., Orav, E.J., Staehelin, H.B., Willett, W.C., Can, U., Egli, A., Mueller, N.J., Looser, S., Bretscher, B., Minder, E., Vergopoulos, A. & Theiler, R. 2010, "Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, vol. 170, no. 9, pp. 813-820.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H.B., Orav, J.E., Stuck, A.E., Theiler, R., Wong, J.B., Egli, A., Kiel, D.P. & Henschkowski, J. 2009, "Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 339, pp. b3692.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dietrich, T., Orav, E.J., Hu, F.B., Zhang, Y., Karlson, E.W. & Dawson-Hughes, B. 2004, "Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y", *Am J Clin Nutr*, vol. 80, no. 3, pp. 752-8.

Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T. & Dawson-Hughes, B. 2006, "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes", *Am J Clin Nutr*, vol. 84, no. 1, pp. 18-28.

Bischoff-Ferrari, H.A., Kiel, D.P., Dawson-Hughes, B., Orav, J.E., Li, R., Spiegelman, D., Dietrich, T. & Willett, W.C. 2009a, "Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 5, pp. 935-942.

Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B., Stuck, A.E., Staehelin, H.B., Orav, E.J., Thoma, A., Kiel, D.P. & Henschkowski, J. 2009b, "Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials", *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 6, pp. 551-561.

Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B., Stuck, A.E., Staehelin, H.B., Orav, E.J., Thoma, A., Kiel, D.P. & Henschkowski, J. 2009c, "Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose

dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials", *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 6, pp. 551-561.

- Bliuc, D., Nguyen, N.D., Milch, V.E., Nguyen, T.V., Eisman, J.A. & Center, J.R. 2009, "Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women", *JAMA*, vol. 301, no. 5, pp. 513-21.
- Boonen, S., Lips, P., Bouillon, R., Bischoff-Ferrari, H.A., Vanderschueren, D. & Haentjens, P. 2007, "Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 92, no. 4, pp. 1415-1423.
- Bouillon, R. 2009, "Vitamin D and human health", *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, vol. 38, no. 1, pp. 3-6.
- Bouillon, R., Eelen, G., Verlinden, L., Mathieu, C., Carmeliet, G. & Verstuyf, A. 2006, "Vitamin D and cancer", *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol. 102, no. 1-5, pp. 156-162.
- Brauer, C.A., Coca-Perraillon, M., Cutler, D.M. & Rosen, A.B. 2009, "Incidence and mortality of hip fractures in the United States", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 14, pp. 1573-1579.
- Braun, A., Chang, D., Mahadevappa, K., Gibbons, F.K., Liu, Y., Giovannucci, E. & Christopher, K.B. 2011, "Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill", *Critical Care Medicine*, vol. 39, no. 4, pp. 671-677.
- Brossa Torruella, A., Tobias Ferrer, J., Zorrilla Ribeiro, J., Lopez Borrás, E., Alabart Teixido, A. & Belmonte Garrido, M. 2005, "Mortality after hip fracture: a three year follow-up study", *Med Clin (Barc)*, vol. 124, no. 2, pp. 53-4.
- Browner, W.S., Pressman, A.R., Nevitt, M.C. & Cummings, S.R. 1996, "Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures", *Arch Intern Med*, vol. 156, no. 14, pp. 1521-5.

- Bruyere, O., Decock, C., Delhez, M., Collette, J. & Reginster, J.Y. 2009, "Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study", *Women's health (London, England)*, vol. 5, no. 1, pp. 49-54.
- Bunout, D., Barrera, G., Leiva, L., Gattas, V., de la Maza, M.P., Avendano, M. & Hirsch, S. 2006, "Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects", *Experimental gerontology*, vol. 41, no. 8, pp. 746-752.
- Burgos, E., Gomez-Arnau, J.I., Diez, R., Munoz, L., Fernandez-Guisasola, J. & Garcia del Valle, S. 2008, "Predictive value of six risk scores for outcome after surgical repair of hip fracture in elderly patients", *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 52, no. 1, pp. 125-31.
- Burton, J.M., Kimball, S., Vieth, R., Bar-Or, A., Dosch, H.M., Cheung, R., Gagne, D., D'Souza, C., Ursell, M. & O'Connor, P. 2010, "A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis", *Neurology*, vol. 74, no. 23, pp. 1852-1859.
- Calatayud, M., Jodar, E., Sanchez, R., Guadalix, S. & Hawkins, F. 2009, "Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population", *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*, vol. 56, no. 4, pp. 164-169.
- Cameron, I.D., Chen, J.S., March, L.M., Simpson, J.M., Cumming, R.G., Seibel, M.J. & Sambrook, P.N. 2010, "Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 25, no. 4, pp. 866-872.
- Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C., Holick, M.F., Grant, W.B., Madronich, S., Garland, C.F. & Giovannucci, E. 2006, "Epidemic influenza and vitamin D", *Epidemiology and infection*, vol. 134, no. 6, pp. 1129-1140.
- Cauley, J.A., Lacroix, A.Z., Wu, L., Horwitz, M., Danielson, M.E., Bauer, D.C., Lee, J.S., Jackson, R.D., Robbins, J.A., Wu, C., Stanczyk, F.Z., LeBoff, M.S., Wactawski-Wende, J., Sarto, G., Ockene, J. & Cummings, S.R. 2008, "Serum 25-hydroxyvitamin D

concentrations and risk for hip fractures", *Annals of Internal Medicine*, vol. 149, no. 4, pp. 242-250.

- Cauley, J.A., Parimi, N., Ensrud, K.E., Bauer, D.C., Cawthon, P.M., Cummings, S.R., Hoffman, A.R., Shikany, J.M., Barrett-Connor, E., Orwoll, E. & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group 2010, "Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 25, no. 3, pp. 545-553.
- Ceglia, L. 2009, "Vitamin D and its role in skeletal muscle", *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, vol. 12, no. 6, pp. 628-633.
- Chapurlat, R.D., Bauer, D.C., Nevitt, M., Stone, K. & Cummings, S.R. 2003, "Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 14, no. 2, pp. 130-136.
- Chapuy, M.C., Arlot, M.E., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P.D. & Meunier, P.J. 1992, "Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women", *N Engl J Med*, vol. 327, no. 23, pp. 1637-42.
- Chapuy, M.C., Pamphile, R., Paris, E., Kempf, C., Schlichting, M., Arnaud, S., Garnero, P. & Meunier, P.J. 2002, "Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study", *Osteoporos Int*, vol. 13, no. 3, pp. 257-64.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. & MacKenzie, C.R. 1987, "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation", *Journal of chronic diseases*, vol. 40, no. 5, pp. 373-383.
- Chevalley, T., Guilley, E., Herrmann, F.R., Hoffmeyer, P., Rapin, C.H. & Rizzoli, R. 2007, "Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend", *Bone*, vol. 40, no. 5, pp. 1284-1289.

- Chilov, M.N., Cameron, I.D., March, L.M. & Australian National Health and Medical Research Council 2003, "Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update", *The Medical journal of Australia*, vol. 179, no. 9, pp. 489-493.
- Cipitria, J.A., Sosa, M.M., Pezzotto, S.M., Puche, R.C. & Bocanera, R. 1997, "Outcome of hip fractures among elderly subjects", *Medicina (B Aires)*, vol. 57, no. 5, pp. 530-4.
- Clinical Effectiveness and Evaluation Unit 2007, *National Clinical Audit of Falls and Bone Health*, RCP, Londres.
- Cummings, S.R. & Melton, L.J. 2002, "Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures", *Lancet*, vol. 359, no. 9319, pp. 1761-1767.
- Dahl, E. 1980, "Mortality and life expectancy after hip fractures", *Acta Orthopaedica Scandinavica*, vol. 51, no. 1, pp. 163-170.
- Dawson-Hughes, B., Heaney, R.P., Holick, M.F., Lips, P., Meunier, P.J. & Vieth, R. 2005, "Estimates of optimal vitamin D status", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 16, no. 7, pp. 713-716.
- Dawson-Hughes, B., Mithal, A., Bonjour, J.P., Boonen, S., Burckhardt, P., Fuleihan, G.E., Josse, R.G., Lips, P., Morales-Torres, J. & Yoshimura, N. 2010, "IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 21, no. 7, pp. 1151-1154.
- de Luise, C., Brimacombe, M., Pedersen, L. & Sorensen, H.T. 2008, "Comorbidity and mortality following hip fracture: a population-based cohort study", *Aging Clin Exp Res*, vol. 20, no. 5, pp. 412-8.
- DeLuca, H.F. 2004, "Overview of general physiologic features and functions of vitamin D", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1689S-96S.
- Department of Health and Human Services 2004, *Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon-General*, US Department of

Health and Human Services, Office of the Surgeon General,
Rockville.

- Dhesi, J.K., Jackson, S.H., Bearne, L.M., Moniz, C., Hurley, M.V., Swift, C.G. & Allain, T.J. 2004, "Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall", *Age and Ageing*, vol. 33, no. 6, pp. 589-595.
- Di Monaco, M., Castiglioni, C., Vallero, F., Di Monaco, R. & Tappero, R. 2011, "Appendicular lean mass does not mediate the significant association between vitamin D status and functional outcome in hip-fracture women", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 92, no. 2, pp. 271-276.
- Di Monaco, M., Di Monaco, R., Mautino, F. & Cavanna, A. 2002, "Femur bone mineral density is independently associated with functional recovery after hip fracture in elderly women", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 83, no. 12, pp. 1715-1720.
- Di Monaco, M., Vallero, F., Di Monaco, R., Mautino, F. & Cavanna, A. 2006, "Body mass index and functional recovery after hip fracture: a survey study of 510 women", *Aging Clin Exp Res*, vol. 18, no. 1, pp. 57-62.
- Di Monaco, M., Vallero, F., Di Monaco, R., Tappero, R. & Cavanna, A. 2007, "Muscle mass and functional recovery in men with hip fracture", *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, vol. 86, no. 10, pp. 818-825.
- Di Monaco, M., Vallero, F., Di Monaco, R., Tappero, R. & Cavanna, A. 2006, "Muscle mass and functional recovery in women with hip fracture", *Am J Phys Med Rehabil*, vol. 85, no. 3, pp. 209-15.
- Diez, A., Puig, J., Martinez, M.T., Diez, J.L., Aubia, J. & Vivancos, J. 1989, "Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain", *Calcif Tissue Int*, vol. 44, no. 6, pp. 382-6.
- DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group 2010, "Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 340, pp. b5463.

- Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B., Kinkeldei, J., Boehm, B.O., Weihrauch, G. & Maerz, W. 2008, "Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality", *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, no. 12, pp. 1340-1349.
- Doruk, H., Mas, M.R., Yildiz, C., Sonmez, A. & Kyrdemir, V. 2004, "The effect of the timing of hip fracture surgery on the activity of daily living and mortality in elderly", *Arch Gerontol Geriatr*, vol. 39, no. 2, pp. 179-85.
- Dusso, A.S., Brown, A.J. & Slatopolsky, E. 2005, "Vitamin D", *American journal of physiology. Renal physiology*, vol. 289, no. 1, pp. F8-28.
- Edfeldt, K., Liu, P.T., Chun, R., Fabri, M., Schenk, M., Wheelwright, M., Keegan, C., Krutzik, S.R., Adams, J.S., Hewison, M. & Modlin, R.L. 2010, "T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 52, pp. 22593-22598.
- Elliot-Gibson, V., Bogoch, E.R., Jamal, S.A. & Beaton, D.E. 2004, "Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 15, no. 10, pp. 767-778.
- Empana, J.P., Dargent-Molina, P. & Breart, G. 2004, "Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study", *J Am Geriatr Soc*, vol. 52, no. 5, pp. 685-90.
- Ensrud, K.E., Taylor, B.C., Paudel, M.L., Cauley, J.A., Cawthon, P.M., Cummings, S.R., Fink, H.A., Barrett-Connor, E., Zmuda, J.M., Shikany, J.M., Orwoll, E.S. & Osteoporotic Fractures in Men Study Group 2009, "Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 94, no. 8, pp. 2773-2780.
- Farahmand, B.Y., Michaelsson, K., Ahlbom, A., Ljunghall, S. & Baron, J.A. 2005, "Survival after hip fracture", *Osteoporos Int*, vol. 16, no. 12, pp. 1583-90.

- Fisher, E.S., Baron, J.A., Malenka, D.J., Barrett, J.A., Kniffin, W.D., Whaley, F.S. & Bubolz, T.A. 1991, "Hip fracture incidence and mortality in New England", *Epidemiology*, vol. 2, no. 2, pp. 116-22.
- Forman, J.P., Giovannucci, E., Holmes, M.D., Bischoff-Ferrari, H.A., Tworoger, S.S., Willett, W.C. & Curhan, G.C. 2007, "Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension", *Hypertension*, vol. 49, no. 5, pp. 1063-1069.
- Forsen, L., Sogaard, A.J., Meyer, H.E., Edna, T. & Kopjar, B. 1999, "Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender", *Osteoporos Int*, vol. 10, no. 1, pp. 73-8.
- Foss, N.B. & Kehlet, H. 2005, "Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials", *Br J Anaesth*, vol. 94, no. 1, pp. 24-9.
- Fox, K.M., Magaziner, J., Hawkes, W.G., Yu-Yahiro, J., Hebel, J.R., Zimmerman, S.I., Holder, L. & Michael, R. 2000, "Loss of bone density and lean body mass after hip fracture", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 11, no. 1, pp. 31-35.
- Gillespie, L.D., Robertson, M.C., Gillespie, W.J., Lamb, S.E., Gates, S., Cumming, R.G. & Rowe, B.H. 2009, "Interventions for preventing falls in older people living in the community", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, vol. (2), no. 2, pp. CD007146.
- Ginde, A.A., Mansbach, J.M. & Camargo, C.A., Jr 2009, "Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey", *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 4, pp. 384-390.
- Ginde, A.A., Scragg, R., Schwartz, R.S. & Camargo, C.A., Jr 2009, "Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 57, no. 9, pp. 1595-1603.

- Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E.B., Hollis, B.W., Fuchs, C.S., Stampfer, M.J. & Willett, W.C. 2006, "Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 98, no. 7, pp. 451-459.
- Giovannucci, E., Liu, Y. & Willett, W.C. 2006, "Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals", *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. 2467-2472.
- Glendenning, P., Zhu, K., Inderjeeth, C., Howat, P., Lewis, J.R. & Prince, R.L. 2011, "Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, .
- Gomez-Alonso, C., Naves-Diaz, M.L., Fernandez-Martin, J.L., Diaz-Lopez, J.B., Fernandez-Coto, M.T. & Cannata-Andia, J.B. 2003, "Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels", *Kidney international.Supplement*, vol. (85), no. 85, pp. S44-8.
- Gorham, E.D., Garland, C.F., Garland, F.C., Grant, W.B., Mohr, S.B., Lipkin, M., Newmark, H.L., Giovannucci, E., Wei, M. & Holick, M.F. 2007, "Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis", *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 210-216.
- Grados, F., Brazier, M., Kamel, S., Duver, S., Heurtebize, N., Maamer, M., Mathieu, M., Garabedian, M., Sebert, J.L. & Fardellone, P. 2003, "Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency", *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, vol. 70, no. 3, pp. 203-208.
- Grant, A.M., Avenell, A., Campbell, M.K., McDonald, A.M., MacLennan, G.S., McPherson, G.C., Anderson, F.H., Cooper, C., Francis, R.M., Donaldson, C., Gillespie, W.J., Robinson, C.M., Torgerson, D.J. & Wallace, W.A. 2005, "Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised

- Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial", *Lancet*, vol. 365, no. 9471, pp. 1621-8.
- Grimes, D.S. 2006, "Are statins analogues of vitamin D?", *Lancet*, vol. 368, no. 9529, pp. 83-86.
- Guerra-Garcia, M.M., Rodriguez-Fernandez, J.B., Puga-Sarmiento, E., Charle-Crespo, M.A., Gomes-Carvalho, C.S. & Prejigueiro-Santas, A. 2011, "Incidence of hip fractures due to osteoporosis in relation to the prescription of drugs for their prevention and treatment in Galicia, Spain", *Atencion Primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*, vol. 43, no. 2, pp. 82-88.
- Haentjens, P., Magaziner, J., Colon-Emeric, C.S., Vanderschueren, D., Milisen, K., Velkeniers, B. & Boonen, S. 2010, "Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men", *Annals of Internal Medicine*, vol. 152, no. 6, pp. 380-390.
- Handoll, H.H., Sherrington, C. & Mak, J.C. 2011, "Interventions for improving mobility after hip fracture surgery in adults", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, vol. (3), no. 3, pp. CD001704.
- Harwood, R.H., Sahota, O., Gaynor, K., Masud, T. & Hosking, D.J. 2004a, "A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study", *Age Ageing*, vol. 33, no. 1, pp. 45-51.
- Harwood, R.H., Sahota, O., Gaynor, K., Masud, T. & Hosking, D.J. 2004b, "A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study", *Age Ageing*, vol. 33, no. 1, pp. 45-51.
- Hathcock, J.N., Shao, A., Vieth, R. & Heaney, R. 2007, "Risk assessment for vitamin D", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 85, no. 1, pp. 6-18.
- Heaney, R.P. 2004, "Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1706S-9S.

- Heaney, R.P., Dowell, M.S., Hale, C.A. & Bendich, A. 2003, "Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D", *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 22, no. 2, pp. 142-146.
- Herrera, A., Martinez, A.A., Ferrandez, L., Gil, E. & Moreno, A. 2006, "Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain", *International orthopaedics*, vol. 30, no. 1, pp. 11-14.
- Holden, M.K., Gill, K.M., Magliozzi, M.R., Nathan, J. & Piehl-Baker, L. 1984, "Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness", *Physical Therapy*, vol. 64, no. 1, pp. 35-40.
- Holick MF 2006, "Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications" in *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*, 6^a edn, American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC, pp. 129-37.
- Holick, M.F. 2007, "Vitamin D Deficiency", *N Engl J Med*, vol. 357, no. 3, pp. 266-281.
- Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M. & Endocrine Society 2011, "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 96, no. 7, pp. 1911-1930.
- Holick, M.F. & Chen, T.C. 2008, "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, no. 4, pp. 1080S-6S.
- Holick, M.F., Siris, E.S., Binkley, N., Beard, M.K., Khan, A., Katzer, J.T., Petruschke, R.A., Chen, E. & de Papp, A.E. 2005, "Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 90, no. 6, pp. 3215-3224.
- Houston, D.K., Cesari, M., Ferrucci, L., Cherubini, A., Maggio, D., Bartali, B., Johnson, M.A., Schwartz, G.G. & Kritchevsky, S.B. 2007, "Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study", *The journals of gerontology. Series A*,

Biological sciences and medical sciences, vol. 62, no. 4, pp. 440-446.

Icks, A., Haastert, B., Wildner, M., Becker, C. & Meyer, G. 2008, "Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 19, no. 8, pp. 1139-1145.

Izquierdo Sanchez, M., Ochoa Sangrador, C., Sanchez Blanco, I., Hidalgo Prieto, M.C., Lozano del Valle, F. & Martin Gonzalez, T. 1997, "Epidemiology of osteoporotic hip fractures in the province of Zamora (1993)", *Revista espanola de salud publica*, vol. 71, no. 4, pp. 357-367.

Jackson, R.D., LaCroix, A.Z., Gass, M., Wallace, R.B., Robbins, J., Lewis, C.E., Bassford, T., Beresford, S.A., Black, H.R., Blanchette, P., Bonds, D.E., Brunner, R.L., Brzyski, R.G., Caan, B., Cauley, J.A., Chlebowski, R.T., Cummings, S.R., Granek, I., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S.L., Howard, B.V., Hsia, J., Hubbell, F.A., Johnson, K.C., Judd, H., Kotchen, J.M., Kuller, L.H., Langer, R.D., Lasser, N.L., Limacher, M.C., Ludlam, S., Manson, J.E., Margolis, K.L., McGowan, J., Ockene, J.K., O'Sullivan, M.J., Phillips, L., Prentice, R.L., Sarto, G.E., Stefanick, M.L., Van Horn, L., Wactawski-Wende, J., Whitlock, E., Anderson, G.L., Assaf, A.R. & Barad, D. 2006, "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures", *N Engl J Med*, vol. 354, no. 7, pp. 669-83.

Janssen, H.C., Samson, M.M. & Verhaar, H.J. 2002, "Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 75, no. 4, pp. 611-615.

Jiang, H.X., Majumdar, S.R., Dick, D.A., Moreau, M., Raso, J., Otto, D.D. & Johnston, D.W. 2005, "Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures", *J Bone Miner Res*, vol. 20, no. 3, pp. 494-500.

Johnell, O. 1997, "The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century", *The American Journal of Medicine*, vol. 103, no. 2A, pp. 20S-25S; discussion 25S-26S.

- Johnell, O. & Kanis, J.A. 2004, "An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture", *Osteoporos Int*, vol. 15, no. 11, pp. 897-902.
- Kamel, H.K. 2005, "Secondary prevention of hip fractures among the hospitalized elderly: are we doing enough?", *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, vol. 11, no. 2, pp. 68-71.
- Kanis, J.A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P.D., Reginster, J.Y., Borgstrom, F., Rizzoli, R. & European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2008, "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 19, no. 4, pp. 399-428.
- Kanis, J.A., Johnell, O., De Laet, C., Johansson, H., Oden, A., Delmas, P., Eisman, J., Fujiwara, S., Garnero, P., Kroger, H., McCloskey, E.V., Mellstrom, D., Melton, L.J., Pols, H., Reeve, J., Silman, A. & Tenenhouse, A. 2004, "A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk", *Bone*, vol. 35, no. 2, pp. 375-382.
- Kanis, J.A., Oden, A., Johnell, O., De Laet, C., Jonsson, B. & Oglesby, A.K. 2003, "The components of excess mortality after hip fracture", *Bone*, vol. 32, no. 5, pp. 468-73.
- Kannegaard, P.N., van der Mark, S., Eiken, P. & Abrahamsen, B. 2010, "Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival", *Age and Ageing*, vol. 39, no. 2, pp. 203-209.
- Kelley, G.A. & Kelley, K.S. 2006, "Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: a meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 194, no. 3, pp. 760-767.
- Kenzora, J.E., McCarthy, R.E., Lowell, J.D. & Sledge, C.B. 1984, "Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications", *Clin Orthop Relat Res*, , no. 186, pp. 45-56.

- Korpelainen, R., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Heikkinen, J., Vaananen, K. & Korpelainen, J. 2006, "Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 17, no. 1, pp. 109-118.
- Kreutzfeldt, J., Haim, M. & Bach, E. 1984, "Hip fracture among the elderly in a mixed urban and rural population", *Age Ageing*, vol. 13, no. 2, pp. 111-9.
- Krieg, M.A., Jacquet, A.F., Bremgartner, M., Cuttelod, S., Thiebaud, D. & Burckhardt, P. 1999, "Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study", *Osteoporos Int*, vol. 9, no. 6, pp. 483-8.
- Laaksi, I., Ruohola, J.P., Tuohimaa, P., Auvinen, A., Haataja, R., Pihlajamaki, H. & Ylikomi, T. 2007, "An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 86, no. 3, pp. 714-717.
- Larrosa, M., Gomez, A., Casado, E., Moreno, M., Vazquez, I., Orellana, C., Berlanga, E., Ramon, J. & Gratacos, J. 2011, "Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, .
- Larrosa, M., Gratacos, J., Vaqueiro, M., Prat, M., Campos, F. & Roque, M. 2001, "Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment", *Medicina clinica*, vol. 117, no. 16, pp. 611-614.
- Latham, N.K., Anderson, C.S., Lee, A., Bennett, D.A., Moseley, A. & Cameron, I.D. 2003, "A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS)", *J Am Geriatr Soc*, vol. 51, no. 3, pp. 291-9.

- Lawrence, V.A., Hilsenbeck, S.G., Noveck, H., Poses, R.M. & Carson, J.L. 2002, "Medical complications and outcomes after hip fracture repair", *Arch Intern Med*, vol. 162, no. 18, pp. 2053-7.
- Lee, A.Y., Chua, B.S. & Howe, T.S. 2007, "One-year outcome of hip fracture patients admitted to a Singapore hospital: quality of life post-treatment", *Singapore Med J*, vol. 48, no. 11, pp. 996-9.
- Leslie, W.D., O'Donnell, S., Jean, S., Lagace, C., Walsh, P., Bancej, C., Morin, S., Hanley, D.A., Papaioannou, A. & Osteoporosis Surveillance Expert Working Group 2009, "Trends in hip fracture rates in Canada", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 8, pp. 883-889.
- Lips, P. 2001, "Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications", *Endocrine reviews*, vol. 22, no. 4, pp. 477-501.
- Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D. & Nickelsen, T. 2001, "A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 86, no. 3, pp. 1212-1221.
- Lips, P., Graafmans, W.C., Ooms, M.E., Bezemer, P.D. & Bouter, L.M. 1996, "Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial", *Ann Intern Med*, vol. 124, no. 4, pp. 400-6.
- Lips, P., Hosking, D., Lippuner, K., Norquist, J.M., Wehren, L., Maalouf, G., Ragi-Eis, S. & Chandler, J. 2006, "The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation", *Journal of internal medicine*, vol. 260, no. 3, pp. 245-254.
- Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B.H., Krutzik, S.R., Ochoa, M.T., Schaubert, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D.L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zugel, U., Gallo, R.L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B.W., Adams, J.S., Bloom, B.R. & Modlin, R.L. 2006, "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response", *Science (New York, N.Y.)*, vol. 311, no. 5768, pp. 1770-1773.

- Lonroos, E., Kautiainen, H., Karppi, P., Hartikainen, S., Kiviranta, I. & Sulkava, R. 2007, "Incidence of second hip fractures. A population-based study", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 18, no. 9, pp. 1279-1285.
- Lyles, K.W., Colon-Emeric, C.S., Magaziner, J.S., Adachi, J.D., Pieper, C.F., Mautalen, C., Hyldstrup, L., Recknor, C., Nordsletten, L., Moore, K.A., Lavecchia, C., Zhang, J., Mesenbrink, P., Hodgson, P.K., Abrams, K., Orloff, J.J., Horowitz, Z., Eriksen, E.F. & Boonen, S. 2007, "Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture", *N Engl J Med*, vol. 357, pp. nihpa40967.
- Lyons, R.A., Johansen, A., Brophy, S., Newcombe, R.G., Phillips, C.J., Lervy, B., Evans, R., Wareham, K. & Stone, M.D. 2007, "Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 18, no. 6, pp. 811-818.
- Magaziner, J., Hawkes, W., Hebel, J.R., Zimmerman, S.I., Fox, K.M., Dolan, M., Felsenthal, G. & Kenzora, J. 2000, "Recovery from hip fracture in eight areas of function", *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, vol. 55, no. 9, pp. M498-507.
- Magaziner, J., Simonsick, E.M., Kashner, T.M., Hebel, J.R. & Kenzora, J.E. 1990, "Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study", *J Gerontol*, vol. 45, no. 3, pp. M101-7.
- Maggi, S., Siviero, P., Wetle, T., Besdine, R.W., Saugo, M. & Crepaldi, G. 2009, "A multicenter survey on profile of care for hip fracture: predictors of mortality and disability", *Osteoporos Int*, vol. 21, no. 2, pp. 223-31.
- Marottoli, R.A., Berkman, L.F., Leo-Summers, L. & M., C.L., Jr 1994, "Predictors of mortality and institutionalization after hip fracture: the New Haven EPESE cohort. Established Populations for

- Epidemiologic Studies of the Elderly", *Am J Public Health*, vol. 84, no. 11, pp. 1807-12.
- Marottoli, R.A., Berkman, L.F. & M., C.L., Jr 1992, "Decline in physical function following hip fracture", *J Am Geriatr Soc*, vol. 40, no. 9, pp. 861-6.
- Martinez, P., Moreno, I., De Miguel, F., Vila, V., Esbrit, P. & Martinez, M.E. 2001, "Changes in osteocalcin response to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) stimulation and basal vitamin D receptor expression in human osteoblastic cells according to donor age and skeletal origin", *Bone*, vol. 29, no. 1, pp. 35-41.
- Mata-Granados, J.M., Luque de Castro, M.D. & Quesada Gomez, J.M. 2008, "Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC", *Clinical biochemistry*, vol. 41, no. 9, pp. 676-680.
- Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A. & Bouillon, R. 2005, "Vitamin D and diabetes", *Diabetologia*, vol. 48, no. 7, pp. 1247-1257.
- Mathisen, L., Andersen, M.H., Veenstra, M., Wahl, A.K., Hanestad, B.R. & Fosse, E. 2007, "Quality of life can both influence and be an outcome of general health perceptions after heart surgery", *Health and quality of life outcomes*, vol. 5, pp. 27.
- Matsuoka, L.Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J.A. & Holick, M.F. 1987, "Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 64, no. 6, pp. 1165-1168.
- Melhus, H., Snellman, G., Gedeberg, R., Byberg, L., Berglund, L., Mallmin, H., Hellman, P., Blomhoff, R., Hagstrom, E., Arnlov, J. & Michaelsson, K. 2010, "Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 95, no. 6, pp. 2637-2645.
- Melton, L.J. & Cooper, C. 2001, "Magnitude and impact of osteoporosis and fractures." in *Osteoporosis*, eds. R. Marcus, D. Feldman & J. Kelsey, 2nd edn, Academic Press, San Diego, pp. 557-67.

- Meyer, H.E., Smedshaug, G.B., Kvaavik, E., Falch, J.A., Tverdal, A. & Pedersen, J.I. 2002, "Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial", *J Bone Miner Res*, vol. 17, no. 4, pp. 709-15.
- Mezquita-Raya, P., Munoz-Torres, M., Luna, J.D., Luna, V., Lopez-Rodriguez, F., Torres-Vela, E. & Escobar-Jimenez, F. 2001, "Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 16, no. 8, pp. 1408-1415.
- Mithal, A., Wahl, D.A., Bonjour, J.P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J.A., El-Hajj Fuleihan, G., Josse, R.G., Lips, P., Morales-Torres, J. & IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group 2009, "Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 20, no. 11, pp. 1807-1820.
- Moran, C.G., Wenn, R.T., Sikand, M. & Taylor, A.M. 2005, "Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important?", *J Bone Joint Surg Am*, vol. 87, no. 3, pp. 483-9.
- Moreira-Pfrimer, L.D., Pedrosa, M.A., Teixeira, L. & Lazaretti-Castro, M. 2009, "Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial", *Annals of Nutrition & Metabolism*, vol. 54, no. 4, pp. 291-300.
- Muir, S.W. & Montero-Odasso, M. 2011, "Effect of vitamin d supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 59, no. 12, pp. 2291-2300.
- Mullen, J.O. & Mullen, N.L. 1992, "Hip fracture mortality. A prospective, multifactorial study to predict and minimize death risk", *Clin Orthop Relat Res*, , no. 280, pp. 214-22.
- Munger, K.L., Levin, L.I., Hollis, B.W., Howard, N.S. & Ascherio, A. 2006, "Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple

sclerosis", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 296, no. 23, pp. 2832-2838.

National Osteoporosis Foundation , *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Available:
http://www.nof.org/professionals/clinicians_guide.htm.

Nettleman, M.D., Alsip, J., Schrader, M. & Schulte, M. 1996, "Predictors of mortality after acute hip fracture", *J Gen Intern Med*, vol. 11, no. 12, pp. 765-7.

Nieves, J.W., Bilezikian, J.P., Lane, J.M., Einhorn, T.A., Wang, Y., Steinbuch, M. & Cosman, F. 2010, "Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 21, no. 3, pp. 399-408.

Nnoaham, K.E. & Clarke, A. 2008, "Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis", *International journal of epidemiology*, vol. 37, no. 1, pp. 113-119.

Norman A.W 2003, "Cholecalciferol. Physiology" in *Encyclopedia of Human Nutrition*, eds. Sadler MJ, Strain J.J & Caballero B, Academic Press, , pp. 1213.

Norman, A.W., Bouillon, R., Whiting, S.J., Vieth, R. & Lips, P. 2007, "13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines", *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol. 103, no. 3-5, pp. 204-205.

Nurmi-Luthje, I., Luthje, P., Kaukonen, J.P., Kataja, M., Kuurne, S., Naboulsi, H. & Karjalainen, K. 2009, "Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis", *Drugs & aging*, vol. 26, no. 5, pp. 409-421.

Olmos, J.M., Martinez, J., Garcia, J., Matorras, P., Moreno, J.J. & Gonzalez-Macias, J. 1992, "Incidence of hip fractures in Cantabria", *Medicina clinica*, vol. 99, no. 19, pp. 729-731.

- Ordóñez-Moran, P., Larriba, M.J., Pendas-Franco, N., Aguilera, O., González-Sancho, J.M. & Muñoz, A. 2005, "Vitamin D and cancer: an update of in vitro and in vivo data", *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, vol. 10, pp. 2723-2749.
- Orwig, D.L., Hochberg, M., Yu-Yahiro, J., Resnick, B., Hawkes, W.G., Shardell, M., Hebel, J.R., Colvin, P., Miller, R.R., Golden, J., Zimmerman, S. & Magaziner, J. 2011, "Delivery and outcomes of a yearlong home exercise program after hip fracture: a randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, vol. 171, no. 4, pp. 323-331.
- Paksima, N., Koval, K.J., Aharanoff, G., Walsh, M., Kubiak, E.N., Zuckerman, J.D. & Egol, K.A. 2008, "Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study", *Bull NYU Hosp Jt Dis*, vol. 66, no. 2, pp. 111-7.
- Parker, M.J., Pryor, G.A. & Myles, J. 2000, "11-year results in 2,846 patients of the Peterborough Hip Fracture Project: reduced morbidity, mortality and hospital stay", *Acta Orthop Scand*, vol. 71, no. 1, pp. 34-8.
- Pearce, S.H. & Cheetham, T.D. 2010, "Diagnosis and management of vitamin D deficiency", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 340, pp. b5664.
- Pendas-Franco, N., González-Sancho, J.M., Suárez, Y., Aguilera, O., Steinmeyer, A., Gamallo, C., Berciano, M.T., Lafarga, M. & Muñoz, A. 2007, "Vitamin D regulates the phenotype of human breast cancer cells", *Differentiation; research in biological diversity*, vol. 75, no. 3, pp. 193-207.
- Perez-Castrillon, J.L., Vega, G., Abad, L., Sanz, A., Chaves, J., Hernandez, G. & Duenas, A. 2007, "Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease", *The American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 7, pp. 903-905.
- Peterson, M.G., Cornell, C.N., Paget, S.A. & Allegrante, J.P. 2008, "Five-Year Survival in a Cohort of Hip Fracture Patients: The Predictive Role of Pre-fracture Health Status", *HSS J*, vol. 4, no. 1, pp. 43-7.
- Petrella, R.J. & Jones, T.J. 2006, "Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care?", *BMC family practice*, vol. 7, pp. 31.

- Pittas, A.G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R.M., Willett, W.C., Manson, J.E. & Hu, F.B. 2006, "Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women", *Diabetes care*, vol. 29, no. 3, pp. 650-656.
- Podsiadlo, D. & Richardson, S. 1991, "The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons", *J Am Geriatr Soc*, vol. 39, no. 2, pp. 142-8.
- Porthouse, J., Cockayne, S., King, C., Saxon, L., Steele, E., Aspray, T., Baverstock, M., Birks, Y., Dumville, J., Francis, R., Iglesias, C., Puffer, S., Sutcliffe, A., Watt, I. & Torgerson, D.J. 2005, "Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care", *BMJ*, vol. 330, no. 7498, pp. 1003.
- Quesada Gomez JM & Díaz curiel M, 2010, "Vitamin D deficiency and consequences for the health of people in mediterranean countries (capitulo 23)" in *Nutrition and Health: Vitamin D*, ed. Holick MF, Humana Press, Nueva York, pp. 303-9.
- Quesada Gómez JM & Luque F 2000, "Funciones óseas y extraóseas del sistema endocrino de la vitamina D" in *Hipovitaminosis D en España*, eds. Rapado Errazti A & Díaz Curriel M, FHOEMO, Madrid, pp. 15.
- Rabenda, V., Vanoverloop, J., Fabri, V., Mertens, R., Sumkay, F., Vannecke, C., Deswaef, A., Verpooten, G.A. & Reginster, J.Y. 2008, "Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture", *The Journal of bone and joint surgery.American volume*, vol. 90, no. 10, pp. 2142-2148.
- Rapado Errazti A 2000, "Metabolismo de la vitamina D" in *Hipovitaminosis D en España*, eds. Rapado Errazti A & Díaz Curriel M, FHOEMO, Madrid.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. & Crook, T. 1982, "The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia", *The American Journal of Psychiatry*, vol. 139, no. 9, pp. 1136-1139.
- Richmond, J., Aharonoff, G.B., Zuckerman, J.D. & Koval, K.J. 2003, "Mortality risk after hip fracture. 2003", *J Orthop Trauma*, vol. 17, no. 8 Suppl, pp. S2-5.

- Rizzoli, R., Boonen, S., Brandi, M.L., Burlet, N., Delmas, P. & Reginster, J.Y. 2008, "The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis", *Bone*, vol. 42, no. 2, pp. 246-249.
- Rohde, G., Haugeberg, G., Mengshoel, A.M., Moum, T. & Wahl, A.K. 2010, "Two-year changes in quality of life in elderly patients with low-energy hip fractures. A case-control study", *BMC musculoskeletal disorders*, vol. 11, pp. 226.
- Rohde, G., Haugeberg, G., Mengshoel, A.M., Moum, T. & Wahl, A.K. 2008, "Is global quality of life reduced before fracture in patients with low-energy wrist or hip fracture? A comparison with matched controls", *Health and quality of life outcomes*, vol. 6, pp. 90.
- Rosen, C.J. 2011, "Clinical practice. Vitamin D insufficiency", *The New England journal of medicine*, vol. 364, no. 3, pp. 248-254.
- Rosen, C.J. & Gallagher, J.C. 2011, "The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density", *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, vol. 14, no. 2, pp. 79-84.
- Roux, C., Bischoff-Ferrari, H.A., Papapoulos, S.E., de Papp, A.E., West, J.A. & Bouillon, R. 2008, "New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion", *Current medical research and opinion*, vol. 24, no. 5, pp. 1363-1370.
- Royal College of Physicians 1989, "Fracture neck of femur: prevention and management. Summary and recommendations of a report", *J R Coll Physicians Lond*, vol. 23, pp. 8-12.
- Sambrook, P.N., Chen, J.S., March, L.M., Cameron, I.D., Cumming, R.G., Lord, S.R., Zochling, J., Sitoh, Y.Y., Lau, T.C., Schwarz, J. & Seibel, M.J. 2004, "Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 89, no. 4, pp. 1572-1576.
- Sanders, K.M., Stuart, A.L., Williamson, E.J., Simpson, J.A., Kotowicz, M.A., Young, D. & Nicholson, G.C. 2010, "Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized

controlled trial", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 303, no. 18, pp. 1815-1822.

Schleithoff, S.S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H.K., Stehle, P. & Koerfer, R. 2006, "Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 4, pp. 754-759.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2002, *Prevention and management of hip fracture in older people*. .

Scragg, R., Sowers, M., Bell, C. & Third National Health and Nutrition Examination Survey 2004, "Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey", *Diabetes care*, vol. 27, no. 12, pp. 2813-2818.

Sernbo, I. & Johnell, O. 1993, "Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year", *Osteoporos Int*, vol. 3, no. 3, pp. 148-53.

Shah, M.R., Aharonoff, G.B., Wolinsky, P., Zuckerman, J.D. & Koval, K.J. 2001, "Outcome after hip fracture in individuals ninety years of age and older", *Journal of orthopaedic trauma*, vol. 15, no. 1, pp. 34-39.

Siris, E.S., Bilezikian, J.P., Rubin, M.R., Black, D.M., Bockman, R.S., Bone, H.G., Hochberg, M.C., McClung, M.R. & Schnitzer, T.J. 2003, "Pins and plaster aren't enough: a call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 88, no. 8, pp. 3482-3486.

Smith, H., Anderson, F., Raphael, H., Maslin, P., Crozier, S. & Cooper, C. 2007, "Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Rheumatology (Oxford, England)*, vol. 46, no. 12, pp. 1852-1857.

Smith, K.W., Avis, N.E. & Assmann, S.F. 1999, "Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis", *Quality of life research : an international journal of*

quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, vol. 8, no. 5, pp. 447-459.

Smolders, J., Menheere, P., Kessels, A., Damoiseaux, J. & Hupperts, R. 2008, "Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis", *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, vol. 14, no. 9, pp. 1220-1224.

Soilu-Hanninen, M., Laaksonen, M., Laitinen, I., Eralinna, J.P., Lilius, E.M. & Mononen, I. 2008, "A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 79, no. 2, pp. 152-157.

Sosa Henriquez, M., Segarra Sanchez, M.C., Liminana Canal, J.M., Hernandez Hernandez, D., Gonzalez Pacheco, A. & Betancor Leon, P. 1993, "[Morbidity and mortality of osteoporotic proximal femoral fracture after one year follow-up]", *Med Clin (Barc)*, vol. 101, no. 13, pp. 481-3.

Stewart, J.W., Alekel, D.L., Ritland, L.M., Van Loan, M., Gertz, E. & Genschel, U. 2009, "Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women", *Menopause (New York, N.Y.)*, vol. 16, no. 6, pp. 1093-1101.

Tang, B.M., Eslick, G.D., Nowson, C., Smith, C. & Bensoussan, A. 2007, "Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis", *Lancet*, vol. 370, no. 9588, pp. 657-666.

Thacher, T.D. & Clarke, B.L. 2011, "Vitamin D insufficiency", *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 86, no. 1, pp. 50-60.

Tinetti, M.E., Baker, D.I., Gottschalk, M., Williams, C.S., Pollack, D., Garrett, P., Gill, T.M., Marottoli, R.A. & Acampora, D. 1999, "Home-based multicomponent rehabilitation program for older persons after hip fracture: a randomized trial", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 80, no. 8, pp. 916-922.

Travison, T.G., Araujo, A.B., Esche, G.R., Beck, T.J. & McKinlay, J.B. 2008, "Lean mass and not fat mass is associated with male

proximal femur strength", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 2, pp. 189-198.

Trivedi, D.P., Doll, R. & Khaw, K.T. 2003a, "Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial", *BMJ*, vol. 326, no. 7387, pp. 469.

Trivedi, D.P., Doll, R. & Khaw, K.T. 2003b, "Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial", *BMJ*, vol. 326, no. 7387, pp. 469.

Trombetti, A., Herrmann, F., Hoffmeyer, P., Schurch, M.A., Bonjour, J.P. & Rizzoli, R. 2002, "Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women", *Osteoporos Int*, vol. 13, no. 9, pp. 731-7.

Tsuboi, M., Hasegawa, Y., Suzuki, S., Wingstrand, H. & Thorngren, K.G. 2007, "Mortality and mobility after hip fracture in Japan: a ten-year follow-up", *J Bone Joint Surg Br*, vol. 89, no. 4, pp. 461-6.

Ubeda, N., Basagoiti, M., Alonso-Aperte, E. & Varela-Moreiras, G. 2007, "Dietary food habits, nutritional status and lifestyle in menopausal women in Spain", *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, vol. 22, no. 3, pp. 313-321.

van de Kerkhove, M.P., Antheunis, P.S., Luitse, J.S. & Goslings, J.C. 2008, "Hip fractures in nonagenarians: perioperative mortality and survival", *Injury*, vol. 39, no. 2, pp. 244-8.

van Schoor, N.M., Ewing, S.K., O'Neill, T.W., Lunt, M., Smit, J.H. & Lips, P. 2008, "Impact of prevalent and incident vertebral fractures on utility: results from a patient-based and a population-based sample", *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, vol. 17, no. 1, pp. 159-167.

Van Staa, T.P., Dennison, E.M., Leufkens, H.G. & Cooper, C. 2001, "Epidemiology of fractures in England and Wales", *Bone*, vol. 29, no. 6, pp. 517-522.

- Vaqueiro, M., Bare, M., Anton, E., Andreu, E., Moya, A., Sampere, R., Villar, E., Gimeno, C. & grupo de estudio D'AVIS 2007, "Hypovitaminosis D associated to low sun exposure in the population over 64 years old", *Medicina clinica*, vol. 129, no. 8, pp. 287-291.
- Vaseenon, T., Luevitoonvechkij, S., Wongtiratanachai, P. & Rojanasthien, S. 2010, "Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand", *J Clin Densitom*, vol. 13, no. 1, pp. 63-7.
- Vestergaard, P., Rejnmark, L. & Mosekilde, L. 2007, "Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications", *Osteoporos Int*, vol. 18, no. 12, pp. 1583-93.
- Vieth, R. 1999, "Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, no. 5, pp. 842-856.
- Villareal, D.T., Banks, M., Siener, C., Sinacore, D.R. & Klein, S. 2004, "Physical frailty and body composition in obese elderly men and women", *Obesity research*, vol. 12, no. 6, pp. 913-920.
- Visser, M., Deeg, D.J., Lips, P. & Longitudinal Aging Study Amsterdam 2003, "Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 88, no. 12, pp. 5766-5772.
- Wactawski-Wende, J., Kotchen, J.M., Anderson, G.L., Assaf, A.R., Brunner, R.L., O'Sullivan, M.J., Margolis, K.L., Ockene, J.K., Phillips, L., Pottern, L., Prentice, R.L., Robbins, J., Rohan, T.E., Sarto, G.E., Sharma, S., Stefanick, M.L., Van Horn, L., Wallace, R.B., Whitlock, E., Bassford, T., Beresford, S.A., Black, H.R., Bonds, D.E., Brzyski, R.G., Caan, B., Chlebowski, R.T., Cochrane, B., Garland, C., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S.L., Howard, B.V., Hsia, J., Hubbell, F.A., Jackson, R.D., Johnson, K.C., Judd, H., Kooperberg, C.L., Kuller, L.H., LaCroix, A.Z., Lane, D.S., Langer, R.D., Lasser, N.L., Lewis, C.E., Limacher, M.C. & Manson, J.E. 2006, "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer", *N Engl J Med*, vol. 354, no. 7, pp. 684-96.

- Wade, D.T. & Collin, C. 1988, "The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability?", *International disability studies*, vol. 10, no. 2, pp. 64-67.
- Wang, L., Manson, J.E., Song, Y. & Sesso, H.D. 2010, "Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events", *Annals of Internal Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 315-323.
- Weaver, C.M. & Fleet, J.C. 2004, "Vitamin D requirements: current and future", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1735S-9S.
- Wehren, L.E., Hawkes, W.G., Hebel, J.R., Orwig, D.L. & Magaziner, J. 2005, "Bone mineral density, soft tissue body composition, strength, and functioning after hip fracture", *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, vol. 60, no. 1, pp. 80-84.
- Wortsman, J., Matsuoka, L.Y., Chen, T.C., Lu, Z. & Holick, M.F. 2000, "Decreased bioavailability of vitamin D in obesity", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 72, no. 3, pp. 690-693.
- Yamazaki, S., Ichimura, S., Iwamoto, J., Takeda, T. & Toyama, Y. 2004, "Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis", *Journal of bone and mineral metabolism*, vol. 22, no. 5, pp. 500-508.
- Yin, L., Grandi, N., Raum, E., Haug, U., Arndt, V. & Brenner, H. 2009, "Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 30, no. 2, pp. 113-125.
- Zhu, K., Devine, A., Dick, I.M., Wilson, S.G. & Prince, R.L. 2008, "Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 93, no. 3, pp. 743-749.