




ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

TÍTULO:


RELACIÓN ENTRE LA ESTACIONALIDAD DE LA FRACTURA DE CADERA, LA EXPOSICIÓN SOLAR Y NIVELES DE VITAMINA D

Autor:
Antonio D. Gómez Centeno

Directores:
Marta Larrosa Padró
Jordi Gratacós Masmitjà

Tutor:
Jaume Almirall Daly

Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2023



Agradecimientos

Esta tesis ha sido larga por lo que también lo serán los agradecimientos.

En primer lugar, a Beti, mi mujer, cuyo amor, paciencia y comprensión me han permitido dedicar tiempo y esfuerzo a este proyecto, ha sabido insistir en la necesidad de acabar la tesis cuando había que hacerlo y sobre todo ha sabido no insistir cuando no había que hacerlo.

A mi hijo Toni, que desde muy pequeño preguntaba ¿cómo va la tesis? dándome la energía necesaria para seguir adelante y que cuando ha la ha visto acabada me ha abrazado diciéndome que se sentía orgulloso de mi.

A Marta Larrosa y Jordi Gratacós los directores de esta tesis.

Sin Marta no hubiese existido ni el proyecto ni mi implicación en él, en realidad, sin ella no hubiese existido esta tesis, por lo que le estaré eternamente agradecido.

Jordi me ha prestado todo su apoyo permitiéndome tomar el tiempo necesario (que no ha sido poco) para poder llevar este proyecto hasta buen puerto, sin él, esta tesis nunca se hubiese acabado.

A Jaume Almirall el tutor de mi tesis por su paciencia, y su diligencia en resolver todo lo que le pedí, siempre en un tiempo récord.

A Raimon Sanmartí con el que aprendí lo que sé de reumatología y al que le debía una tesis. Por su amistad y su apoyo continuo.

A mis padres por haberme dado su ejemplo de trabajo y dedicación para progresar y llegar a las metas por lejanas que pareciesen, a mis hermanos, mis suegros y mis cuñados por su apoyo constante, estímulo y comprensión en todo momento.

A mis compañeros del servicio de reumatología, por su paciencia y comprensión, por compartir sus ideas, conocimientos y experiencias conmigo, así como por su amistad y motivación en todo momento.

Finalmente, a quien, con su apoyo incondicional, su tesón y sus palabras de aliento ha mantenido mi motivación y me ha llevado a poder acabar la tesis.

Sin su ayuda, este trabajo no habría sido posible.

Listado de abreviaturas

1,25-OHD: 1, 25 dihidroxi vitamina D

25-OHD: 25 hidroxil vitamina D

7-DHC: 7 dehidrocolesterol

ADN: ácido desoxiribonucleico

CCAA: comunidad autónoma

CCAAs: comunidades autónomas

DBP: Proteína transportadora de vitamina D, del inglés D Binding Protein

DMO: densidad mineral ósea

EEUU: Estados Unidos de América

eV: electrón voltio

FA: fosfatasa alcalina

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos

FOC: fractura osteoporótica de cadera

MJ: megajulio

ml: mililitro

N: norte

ng: nanogramos

PTH: paratohormona

RANK: Receptor Activador del Factor Nuclear κ B

RANKL: Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B

UV: ultravioleta

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

μ g: microgramos

Índice de figuras

Figura 1 Variación estacional de incidencia de fractura de cadera entre regiones autónomas climáticas cálidas y frías (14).	14
Figura 2 Fotosíntesis de previtamina D3 después de la exposición de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) a la luz solar. Las mediciones fueron las siguientes: en Boston (42°N) después de 1 h (∇) y 3 h (■) y fotoproductos totales (previtamina D3, lumisterol y taquistero después de 3 h en Boston (●); en Edmonton, Canadá (52°N), después de 1 h (□); en Los Ángeles (34°N) (▲) y Puerto Rico (18°N) en enero (○)(46)	23
Figura 3 Influencia de la estación, hora del día y latitud en la síntesis de previtamina D3 en los hemisferios norte (A y C) y sur (B y D). La hora indicada en C y D es el final del tiempo de exposición de 1 h.(46).	24
Figura 4 Distribución de los municipios a los que da servicio el hospital Parc Taulí de Sabadell (73)	38
Figura 5 Distribución porcentual del número de fracturas a lo largo de los meses del año	46
Figura 6 Distribución porcentual del número de fracturas a lo largo de las estaciones..46	
Figura 7 Distribución mensual del número de fracturas resistradas y de los niveles de 25-OHD (mg/ml).....	48
Figura 8 Árbol de decisión.....	50
Figura 9 Gráfico representando la radiación solar (mJ/m2) y los niveles de 25-OHD (ng/ml) a lo largo de los meses	51

Índice de contenido

Resumen	6
Abstract	7
1 Introducción	8
1.1 Definición, epidemiología e importancia de la fractura osteoporótica de cadera	8
1.1.1 A nivel mundial	9
1.1.2 En España	10
1.1.3 En Cataluña	11
1.2 Estacionalidad de la fractura de cadera	12
1.2.1 A nivel mundial	12
1.2.2 En España	14
1.2.3 En Cataluña	15
1.3 Posibles causas de la estacionalidad de la fractura osteoporótica de cadera	16
1.3.1 Hipótesis sobre la estacionalidad de la FOC	16
1.3.2 Estacionalidad de los niveles de vitamina D	18
1.4 Vitamina D y su papel en la salud musculo-esquelética	19
1.4.1 Definición y visión general	19
1.4.2 Fuentes de vitamina D	20
1.4.3 Metabolismo y función de la vitamina D	28
1.4.4 Vitamina D y hueso	29
2 Justificación del trabajo	33
3 Hipótesis	34
4 Objetivos	35
5 Material y métodos	36
5.1 Tipo de estudio	36
5.2 Sujetos	37
5.2.1 Procedencia de los sujetos	37
5.3 Definición de FOC	38
5.4 Datos recogidos y variables obtenidas para el estudio	39
5.4.1 Variables demográficas:	39
5.4.2 Variables relacionadas con la caída	39
5.4.3 Variables relacionadas con el estudio	39
5.5 Muestras analíticas:	40
5.5.1 Determinaciones analíticas:	40
5.6 Medición de la radiación solar	41
5.7 Análisis estadístico	43
6 Resultados	44

6.1 Descripción de la población con fractura de cadera	44
6.2 Presentación estacional de la FOC	46
6.3 Variación estacional de los niveles de 25-OHD y de la tasa de incidencia de la FOC	47
6.3.1 Estacionalidad de los niveles de 25-OHD	47
6.3.2 Relación entre niveles de 25-OHD y la tasa de incidencia de FOC	48
6.3.3 Estudio de la relación entre la radiación solar, los niveles de vitamina D y estacionalidad de la FOC	49
7 <i>Discusión</i>	52
7.1 Fortalezas y debilidades del trabajo	61
8 <i>Conclusiones</i>	63
9 <i>Líneas de futuro</i>	64
10 <i>Bibliografía</i>	65

Resumen

Fundamento:

La fractura osteoporótica de cadera (FOC) es la fractura por fragilidad más importante tanto por su morbi-mortalidad como por las implicaciones económicas que conlleva. Se ha descrito una presentación estacional de la FOC, pero no quedan claros los motivos de dicha presentación estacional. Se barajan dos hipótesis principales para explicar dicha presentación estacional:

La influencia de las inclemencias meteorológicas adversas sobre las caídas

La Influencia de las variaciones climáticas sobre el metabolismo músculo-esquelético

Objetivos:

Estudiar la relación entre la exposición solar, los niveles séricos de 25-OHD en pacientes con FOC y su influencia en la presentación estacional de la FOC

Material y métodos:

Se recogieron todas las FOC que ingresaron en el hospital Parc Taulí de Sabadell entre marzo de 2002 y febrero de 2003. Se recogieron las características de los pacientes, la fecha de fractura, la edad, el género, la exposición solar y los niveles de (25-OHD). Se obtuvo la media de la radiación solar registrada en observatorios oficiales de meteocat de nuestra zona

Resultados:

Se incluyeron en el estudio un total de 324 pacientes el 80% de género femenino con una edad media de 83 años.

Se ha demostrado la correlación entre la exposición solar (radiación solar registrada 2-3 meses previos a la FOC) y los niveles de 25-OHD determinados en el momento de la FOC ($r=0.69$ $p=0,01$) y ($r=0,73$ y $p=0,007$) respectivamente.

Se constató una variación estacional de los niveles de 25-OHD en los pacientes con FOC con un pico en verano 29[20] ng/mL y un valle en invierno 19[17] ng/mL ($p=0,002$).

Se observó una relación inversa entre los niveles de 25-OHD y la tasa de incidencia de fracturas a lo largo de los meses ($r= -0,64$, $p=0,02$).

Se confirmó la presentación estacional de la FOC con un descenso significativo de la tasa de incidencia en verano.

Conclusiones:

La exposición solar medida por la radiación solar registrada 2-3 meses antes de la FOC se relaciona con los niveles de 25-OHD y con la tasa de incidencia estacional de fractura en los pacientes ingresados por FOC

Abstract

Background:

Osteoporotic hip fracture (OHF) is the most important fragility fracture for its morbidity, mortality, and economic implications. A seasonal presentation of OHF has been described, but the causes for this seasonal presentation need to be clarified. Two main hypotheses are considered to explain seasonality:

The influence of adverse weather conditions on falls.

The effect of climatic variations on musculoskeletal metabolism.

Objectives:

To study the relationship between sun exposure, serum 25-OHD levels in patients with OHF, and their impact on the seasonal presentation of OHF.

Material and methods:

All OHFs admitted to the Parc Taulí Hospital in Sabadell between March 2002 and February 2003 were collected. Patient characteristics, date of fracture, age, gender, sun exposure, and of 25-OHD levels were collected. The average of solar radiation recorded in official meteorological observatories in our area was obtained.

Results:

A total of 324 patients, 80% female, with a mean age of 83 years, were included.

The correlation between sun exposure (solar radiation recorded 2-3 months before the OHF) and the 25-OHD levels at the time of the OHF was found ($r=0.69$ $p=0.01$) and ($r=0.73$ and $p=0.007$), respectively.

A seasonal variation of 25-OHD levels was found in patients with OHF, with a peak in summer $29[20]$ ng/mL and a trough in winter $19[17]$ ng/mL ($p=0.002$). An inverse correlation was observed between 25-OHD levels and the fracture incidence rate over the months ($r=-0.64$, $p=0.02$).

Seasonal presentation of OHF was confirmed with a significant decrease in the incidence rate in summer.

Conclusions:

Solar exposure measured by solar radiation recorded 2-3 months before the OHF is related to 25-OHD levels and the seasonal fracture incidence rate in patients admitted for OHF.

1 Introducción

1.1 Definición, epidemiología e importancia de la fractura osteoporótica de cadera

La fractura osteoporótica de cadera (FOC) es la fractura de la extremidad proximal del fémur como consecuencia de la fragilidad ósea debida a la osteoporosis. Es la complicación más importante de la osteoporosis en términos de mortalidad, morbilidad y costes. Puede producirse a cualquier edad, pero aproximadamente el 90% de los casos ocurren en personas de más de 64 años.

Aunque no existe una definición universalmente aceptada de lo que es una fractura osteoporótica, la definición de Kanis y col. como la fractura por fragilidad asociada a baja densidad mineral ósea (DMO) local y que aumentan su incidencia después de los 50 años (1) es de las más aceptadas. Así se podría definir la FOC como la fractura por fragilidad producida en la extremidad proximal del fémur y asociada a una DMO baja o a un mínimo traumatismo. En un estudio publicado en población de EEUU se ha podido evidenciar que la FOC representa el 14% de las fracturas osteoporóticas, pero supone el 72% del gasto sanitario de las mismas (2)

La FOC se considera un importante problema de salud pública mundial debido a su alta morbi-mortalidad, pudiendo reducir en un 25% la esperanza de vida de los afectados (3) y a sus costes en la atención sanitaria (4).

Dada la tendencia al envejecimiento de la población mundial, se espera que la incidencia de fracturas de cadera aumente en todo el mundo desde los 1,26 millones en 1990 a los 2,6 millones en el año 2025 y a los 4,5 millones en el año 2050 (5).

1.1.1 A nivel mundial

A pesar de reconocer la FOC como un importante problema de salud pública, pocos países tienen estudios poblacionales. Entre los países que tienen dichos estudios, existe una amplia variabilidad en la incidencia, sugiriendo la existencia de distintos factores asociados (6,7). Entre los factores asociados a la FOC destacan factores ambientales, la dieta, el estilo de vida y posiblemente los factores genéticos. Probablemente todos ellos influyan sobre la incidencia del proceso osteoporótico y sobre la incidencia de la FOC como manifestación del mismo.

A modo de ejemplo, entre las mujeres francesas la tasa anual de fractura de cadera es de 440 por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años. Dicha tasa es de 579 por cada 100.000 entre las mujeres japonesas y de 859 por cada 100.000 entre las mujeres suecas(8). Los estudios confirman que la proporción hombre/mujer también es variable como han podido documentar diversos autores (9), a nivel mundial las mujeres tienen un riesgo de fractura del 40% a lo largo de su vida comparado con un riesgo del 13% en el caso de los hombres (8,9).

Sólo en Estados Unidos se producen unas 250.000 fracturas de cadera cada año(10) con un coste asociado estimado en unos 20.000 millones de dólares en 1997.

1.1.2 En España

En un estudio realizado en España con datos entre 1997 y 2010 se comprobó que la tasa de incidencia de la FOC ajustada por 100.000 habitantes mayores de 65 años fue de 722 en mujeres y 283 en varones. Dicha tasa aumenta de forma muy importante con la edad de forma que los mayores de 75 años constituían el 85% del total (11). En este mismo estudio se puso en evidencia que existen diferencias en la tasa de FOC entre las distintas comunidades autónomas (CCAA). La incidencia más baja se ha observado en las CCAAs de Canarias y Galicia siendo Cataluña una de las comunidades con la tasa de fractura más alta (11,12). Aunque se ha propuesto como posible explicación de dichas diferencias en la tasa de incidencia de FOC la posible estructura poblacional de cada CCAA, en el estudio de Serra et al.(13) se observa como tras ajustar las tasas de incidencia respecto a la población de España que cabría esperar en cada CCAA si su distribución, en lo que respecta a edad y sexo, fuera la de la población estándar, las diferencias entre las distintas CCAAs eran similares a las halladas analizando las tasas de incidencia bruta. Estos datos sugieren que las diferencias no son debidas a una distinta composición en la población en las CCAAs en lo que respecta a sexo y edad, sino a otros factores que no se han podido aclarar en los distintos estudios (13), entre los que cabría destacar la influencia de la actividad física, las condiciones socioeconómicas o incluso los factores genéticos. Cabe señalar que en España los programas de gestión sanitaria se aplican a nivel nacional, por lo que los resultados no pueden explicarse por diferencias en el manejo de la osteoporosis(14).

Otra observación en los estudios es una variación estacional en la incidencia de FOC en España. Considerando las distintas estaciones, la tendencia nacional es la menor incidencia de FOC en primavera y verano, con mayor incidencia en otoño e invierno. Sin embargo, se aprecia una amplia variabilidad entre las distintas CCAAs (14,15). Si bien la mayor proporción de FOC en ancianos se producen en el invierno (26,8%) y el menor en verano (23,4%), existe una gran variabilidad entre las distintas CCAAs. Así, la época de menor incidencia es el otoño en Cantabria, Castilla-León, Ceuta y Melilla y la primavera en Castilla la Mancha, Extremadura y Murcia. En las comunidades de Aragón y Navarra no existe prácticamente ninguna variación en la incidencia de FOC a lo largo de las distintas estaciones(13).

Un reciente estudio ha evaluado los costes de la FOC en España y los sitúa entre los 6.115 € y los 12.321€ por paciente, dependiendo de la CCAAs (16)

1.1.3 En Cataluña

Cataluña es una de las CCAAs con mayor incidencia de FOC de España. De acuerdo con el conjunto mínimo básico de datos de hospitalización de agudos (CMBD-HA) de 2008, la tasa de fracturas fue de 742 casos por 100.000 habitantes en personas mayores de 64 años(17). Estos datos se confirmaron en el estudio de Azagra et al. que evidenció una tasa ajustada por 100.000 habitantes de 840 en mujeres y 359 en varones lo que supone una ratio frente a la media de las 17 CCAAs de 1,2 y 1,3 respectivamente. No se ha podido encontrar una causa que pueda explicar el porqué de las diferencias entre las distintas CCAAs (11)

1.2 Estacionalidad de la fractura de cadera

La estacionalidad de la FOC se ha documentado en diversos lugares geográficos, en los distintos grupos de edad y en ambos sexos (10,18–28). Sin embargo, la evidencia sobre la estacionalidad de la fractura de cadera no ha sido inequívoca.

1.2.1 A nivel mundial

Se han realizado estudios en EEUU, Canadá, Reino Unido, Suecia, Australia, España, Italia, Hong Kong y Corea del Sur (10) con resultados variables: En unos existe una predominancia por los meses de invierno(20,29), en otros se evidencia un aumento en los meses de verano(30), y por último existe un grupo de estudios en los que no se evidenció variación estacional en absoluto (21,25,31)

Existe un sesgo importante en la literatura ya que gran parte de los estudios de estacionalidad se han realizado en países templados, muchos de los cuales se centran en las condiciones climáticas extremas como la nieve, el hielo o la congelación del terreno. Una notable excepción es el trabajo de Douglas et al. (26) en el que estudió la variación estacional de las tasas de incidencia de FOC entre un grupo de pacientes de un equipo de cirujanos que trabajaban en hospitales ubicados en tres latitudes, Escocia (hemisferio norte), Nueva Zelanda (hemisferio sur) y Hong Kong (zona tropical del hemisferio norte). En las tres latitudes, se observó la asociación constante entre la tasa de incidencia de FOC y los meses de invierno. Si bien este fue

el primer estudio que documentó la importancia del invierno en un clima tropical, su utilidad es limitada, ya que está basado en un panel de pacientes de un grupo quirúrgico y no en un estudio poblacional (26). Finalmente, la mayoría de los estudios documentados sobre la estacionalidad de la FOC están metodológicamente limitados por su análisis estadístico univariado(10). Muy pocos trabajos han estudiado la asociación de las tasas de incidencia de FOC con los factores meteorológicos, destacando en este sentido un estudio que examinó las correlaciones brutas (también con un método univariado) con la temperatura ambiente, la humedad relativa, la presión atmosférica, la lluvia y las horas de sol (20). Dada la alta correlación entre los parámetros meteorológicos citados en cada estación, el análisis univariado es inadecuado para identificar los factores que contribuyen significativamente al aumento de incidencia de las FOC.

Otros posibles sesgos podrían ser: que los estudios realizados para establecer la estacionalidad de la FOC se han basado en datos de unos pocos hospitales o subgrupos de poblaciones seleccionadas, que pueden añadir inconsistencias entre los estudios al tratarse de estudios con limitación en cuanto a las fuentes de datos (como serían las admisiones de un solo hospital o las admisiones de un solo distrito), además, muchos estudios tienen un poder estadístico inadecuado para detectar cualquier diferencia en la estacionalidad (10).

1.2.2 En España

En los trabajos en los que se ha estudiado la estacionalidad de la FOC en España, se ha podido establecer que existe una cierta estacionalidad. Se ha observado una mayor incidencia en invierno (25,8%), con las tasas más bajas en primavera (24,1%), aunque la variabilidad entre regiones fue bastante grande.

Las regiones de clima cálido (Islas Canarias y Mediterráneo: Cataluña, Valencia, Murcia, Andalucía e Islas Baleares) presentaron la mayor variación de incidencia entre estaciones (la más baja en verano y la más alta en invierno), mientras que las regiones con clima más frío apenas presentaron

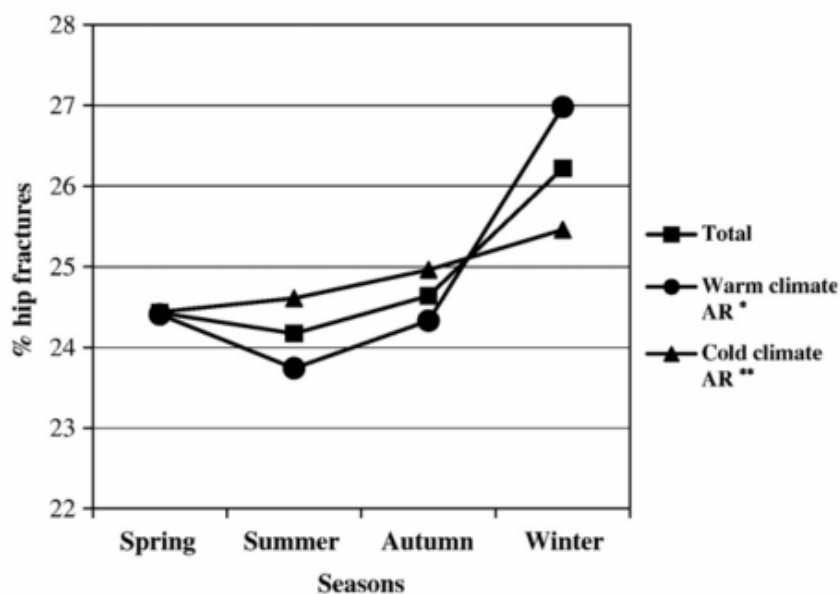


Figura 1 Variación estacional de incidencia de fractura de cadera entre regiones autónomas climáticas cálidas y frías (14).

*Islas canarias y región mediterránea: Cataluña, Valencia, Murcia, Andalucía e islas Baleares.** Regiones no incluidas en "clima cálido"

variaciones entre las distintas estaciones (13,14). Sin embargo, la explicación del porqué de la variación estacional no queda clara.

1.2.3 En Cataluña

Un estudio realizado en Cataluña ha podido establecer que las FOC también tienen una presentación estacional. Así en el estudio de Pueyo-Sánchez et al. de las 100.110 FOC registradas a lo largo de 11 años (2003-2014) (datos de CMBD-HA), el 26,9% ingresaron en los meses de invierno. La razón de tasas de incidencia (RTI) aumentó un 8,8% ($p < 0,001$) en los meses de invierno (primavera como referencia) y disminuyó un 7,1% ($p < 0,001$) en los meses de verano, no evidenciándose diferencias en la RTI entre los meses de primavera y otoño. Dichos resultados se observaron tanto en hombres como en mujeres cuando se analizaron por separado (28).

1.3 Posibles causas de la estacionalidad de la fractura osteoporótica de cadera

El papel del clima como factor determinante en la FOC se ha estudiado durante años. Investigaciones concluyentes han evidenciado cambios en la calidad del tejido óseo compatibles con osteomalacia en determinadas épocas del año en casos de fracturas del cuello femoral (32).

1.3.1 Hipótesis sobre la estacionalidad de la FOC

Dos hipótesis han destacado al intentar explicar el papel de los patrones estacionales en la FOC. Aunque no son mutuamente excluyentes, representan diferentes modelos causales.

1.3.1.1 Influencia de las condiciones climáticas sobre las caídas

La primera se centra en asociaciones a corto plazo y sostiene que el aumento de pacientes que sufren una FOC es consecuencia del mayor riesgo de sufrir una caída en condiciones climáticas desfavorables, sobre todo en invierno. Esta hipótesis explica la asociación positiva y significativa encontrada entre FOC y fenómenos meteorológicos como la lluvia, la nieve, el hielo y el viento (31,33). Aunque la mayoría de los estudios que apoyan esta hipótesis están realizados en países de latitud norte, hay que destacar 2 estudios llevados a cabo en nuestro país que también defienden esta hipótesis (19,34).

1.3.1.2 Influencia del clima sobre el metabolismo óseo y muscular

En este modelo, la estacionalidad de la FOC se considera una consecuencia de la influencia del clima en el metabolismo óseo y muscular. Esta hipótesis se apoya en los cambios estacionales de los niveles de vitamina D y hormona paratiroidea (PTH) (35,36) como se describe en el apartado donde se desarrolla la importancia de la vitamina D.

En una revisión sistemática realizada por Román-Ortiz et al. comprueban que existe una variación estacional de la FOC. Cuando evalúan las variables climáticas que tienen mayor influencia en dicha variación estacional establecen como principales variables la temperatura, seguida de las causas físicas como la lluvia y sobre todo la nieve, la exposición solar y por último el viento, sin que las otras variables estudiadas contribuyan de forma importante en el modelo (37). El mismo grupo realiza un estudio donde muestra como las condiciones climáticas adversas pueden asociarse con la incidencia de fractura de cadera en dos regiones de la Península Ibérica. Aunque los resultados fueron estadísticamente similares en ambas regiones, fue en el área mediterránea donde se observó una mayor contribución de la estacionalidad sobre la incidencia de la FOC, los hallazgos fueron más claros en cuanto a la relación de la incidencia de fractura de cadera con los fenómenos meteorológicos, especialmente el viento (38).

A pesar de los distintos trabajos que muestran la influencia inmediata de fenómenos atmosféricos en la incidencia de la FOC estas variables pueden ser indirectas. Existen una serie de motivos que permiten hipotetizar una relación entre la estacionalidad de la FOC y el déficit de vitamina D.

1.3.2 Estacionalidad de los niveles de vitamina D

Las variaciones estacionales de los niveles de vitamina D en países templados, así como la influencia de la estación del año y la latitud en la síntesis cutánea de vitamina D son bien conocidas (39,40) de la misma forma que la relación entre la síntesis cutánea de vitamina D tras la exposición a la luz solar. Así, Bhattoa et al. mostraron que las mujeres postmenopáusicas en Hungría tenían unas tasas de prevalencia de hipovitaminosis D (ajustadas según edad y dieta) del 71% en primavera, 46,3% en verano, 49,4% en otoño y 56,7% en invierno y que la prevalencia de niveles séricos elevados de vitamina D se asociaba significativamente con el número promedio de horas de sol que habían tomado en los 3 meses anteriores a la determinación (41). Este mismo autor pudo demostrar en un trabajo posterior que también existía una alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población masculina mayor de 50 años, además de la estacionalidad de la misma y la baja DMO de los varones estudiados, observando un aumento del riesgo de fractura osteoporóticas mayor y de FOC a los 10 años según el algoritmo FRAX específico del país (42).

Kim y Moon demostraron variaciones estacionales en los niveles séricos de vitamina D entre las mujeres coreanas, junto con correlaciones positivas con las horas de exposición a la luz solar ajustadas según la ingesta de vitamina D en la dieta(43).

La coincidencia temporal entre los niveles bajos de vitamina D y el incremento de la tasa de FOC es uno de los principales motivos que avalan

la hipótesis de la relación entre niveles bajos de vitamina D y aumento de tasa de incidencia de FOC (44)

1.4 Vitamina D y su papel en la salud musculo-esquelética

1.4.1 Definición y visión general

La vitamina D no es técnicamente una vitamina, es decir, no es un factor dietético esencial; más bien, es una prohormona producida fotoquímicamente en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol (45). La estructura molecular de la vitamina D está estrechamente relacionada con la de las hormonas esteroideas clásicas (por ejemplo, estradiol, cortisol y aldosterona) ya que tiene como raíz la misma estructura de anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno. Técnicamente, la vitamina D es un secosteroide porque uno de los anillos de la estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno está abierto, esto ocurre en el enlace carbono-carbono 9,10 del anillo B(45). La vitamina D se puede producir endógenamente siempre que el animal (o humano) tenga acceso a la luz solar adecuada de forma regular, pero también se pueden satisfacer sus necesidades en parte o en su totalidad a través de la dieta. Los compuestos más importantes de este grupo son la vitamina D3 (también conocida como colecalciferol) y la vitamina D2 (ergocalciferol)(45).

1.4.2 Fuentes de vitamina D

Para la mayoría de la población, la principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea tras la exposición de la piel a la radiación UVB [290–315 nm] (46). La producción de vitamina D en la piel no es un proceso enzimático sino un proceso fotolítico en el que interviene la radiación solar. La radiación solar es el conjunto de radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol. La atmósfera se comporta como un filtro, ya que gracias a sus distintas capas atenúa la energía solar para que a la superficie terrestre sólo llegue una pequeña parte de dicha energía(47).

La magnitud que expresa la radiación solar que llega a la tierra es la irradiancia, esta mide la potencia que alcanza la tierra por unidad de superficie, su unidad es el W/m^2 . Los dispositivos que se utilizan para medir la radiación solar se denominan piranómetros (también se conocen con los nombres de solarímetro y actinómetro). Se trata de un instrumento que mide la radiación solar incidente sobre la superficie de la tierra mediante un sensor que registra la densidad del flujo de radiación solar (kilovatios por metro cuadrado), en un campo de 180 grados(47).

La insolación es la radiación solar o irradiancia integrada en el tiempo. La insolación dependerá en gran medida de la zona geográfica. Sin embargo, el término insolación se utiliza a menudo indistintamente con irradiancia como sinónimo (47). La irradiancia varía con la época del año (debido a que la distancia al sol varía).

La radiación solar es una mezcla de radiaciones con distintas longitudes de onda entre 200 nm y 4000 nm. Está integrada por radiación ultravioleta

(UV), luz visible y radiación infrarroja. La radiación que interviene en la síntesis de la vitamina D es la UV. Se trata de la radiación de menor longitud de onda (<360 nm). Es portadora de mucha energía y puede interferir con los enlaces moleculares, especialmente la luz UV de menos de 300 nm, que pueden alterar las moléculas de ADN.

La luz UV se divide según la longitud de onda y la energía en distintos tipos entre los que destacan:

La luz UVA (onda larga), tiene una longitud de onda entre 400 y 315 nm con una energía de entre 3,10 y 3,94 eV. La luz UVB (onda media) con una longitud de onda entre 315 y 280 nm y una energía que va desde 3.94 hasta los 4.43 eV (48).

1.4.2.1 Síntesis cutánea de la vitamina D

Cuando la piel humana se expone a la luz solar, los fotones UVB de la luz solar con energías entre 290 y 315 nm son los responsables de causar la fotólisis del 7-DHC (provitamina D, el precursor inmediato en la vía biosintética del colecalfiferol)(46). Este proceso fotoquímico se produce en la membrana plasmática de las células de la piel; como resultado, el isómero termodinámicamente inestable cis, cis de la pre-vitamina D, se transforma rápidamente mediante un reordenamiento de dobles enlaces para formar la vitamina D. Aproximadamente el 50% de la pre-vitamina D se convierte en vitamina D en 2 horas. A medida que se forma la vitamina D en la membrana es trasladada a través de la membrana celular hacia el espacio extracelular. Una vez en el líquido del espacio extracelular, la vitamina D es atraída por la

proteína transportadora de la vitamina D (DBP) hacia la circulación, y entra en el lecho capilar dérmico(46).

1.4.2.1 Factores que influyen en la síntesis cutánea de vitamina D

Existen múltiples factores que pueden influir en la síntesis cutánea de vitamina D y se pueden dividir en dos categorías: ambientales o externos, y personales o intrínsecos al individuo.

1.4.2.1.1 Factores ambientales o externos

Los factores externos establecen la cantidad de radiación solar UV disponible y pueden resumirse en "dónde y cuándo". Estos factores incluyen la latitud, la estación del año, la hora del día, la cantidad de ozono en la atmósfera, la nubosidad, la cantidad de aerosol o partículas en suspensión y el albedo (reflectividad de la superficie).

En observaciones realizadas a principios del siglo XX se pudo constatar que la incidencia de raquitismo era mucho mayor durante el invierno y principios de primavera y menos frecuente en verano y otoño(46). Una evaluación del efecto de la estación sobre la producción cutánea de vitamina D en Boston (latitud 42°norte) reveló que, durante los meses de verano de junio y julio, el 7-DHC se convertía más eficientemente a pre-vitamina D(46). Posteriormente se observó una disminución gradual en la producción de pre-vitamina D al finalizar agosto, y no se evidenció ninguna producción de vitamina D en la piel humana después de noviembre, iniciándose de nuevo la fotosíntesis de pre-vitamina D a mediados de marzo. Con el fin de evaluar la influencia de la latitud en la producción cutánea de vitamina D, se realizaron

estudios similares en Edmonton, Canadá (52° N), Los Ángeles (34° N) y San Juan, Puerto Rico (18° N). En Edmonton, la fotosíntesis de la pre-vitamina D se detuvo a mediados de octubre y no se reanudó hasta mediados de abril. Sin embargo, en Los Ángeles y San Juan, la producción de vitamina D en la piel se constató a lo largo de todo el año (46)

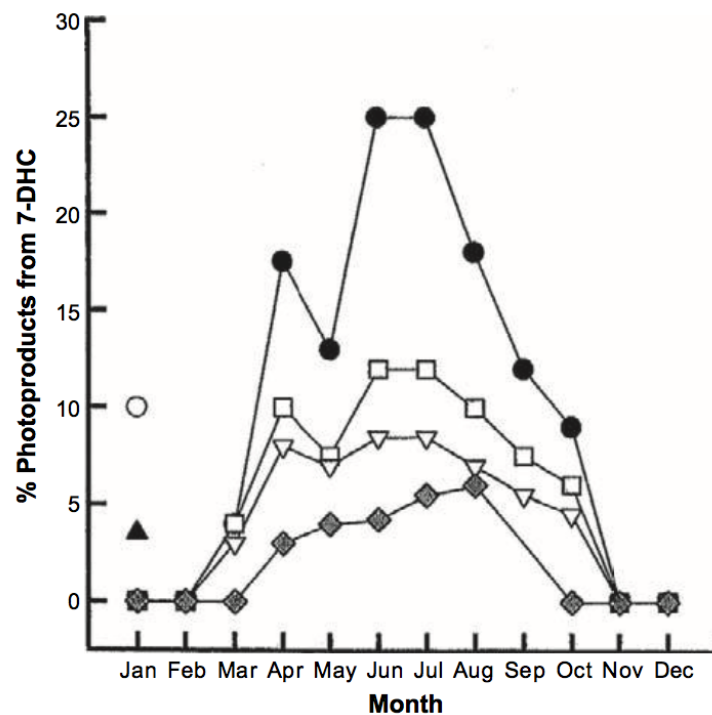


Figura 2 Fotosíntesis de previtamina D3 después de la exposición de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) a la luz solar. Las mediciones fueron las siguientes: en Boston (42°N) después de 1 h (▽) y 3 h (■) y fotoproductos totales (previtamina D3, lumisterol y taquistero después de 3 h en Boston (●); en Edmonton, Canadá (52°N), después de 1 h (□); en Los Ángeles (34°N) (▲) y Puerto Rico (18°N) en enero (○)(46)

También se evaluó la producción cutánea de vitamina D en Boston cada hora desde el amanecer hasta el ocaso, a mediados del mes, en días sin nubes, durante un año completo. Se observó que, durante el verano, la luz solar era capaz de producir vitamina D en la piel desde las 10:00 a las 17:00

horas. Sin embargo, cuando el ángulo cenital del sol iba aumentando en primavera y otoño, la fotosíntesis de la pre-vitamina D en la piel se iniciaba aproximadamente a las 10:30 y cesaba aproximadamente a las 16:00, mientras que en invierno no se producían cantidades significativas de vitamina D a ninguna hora, lo que puso de manifiesto la importancia de la estación del año y del ángulo de incidencia de los rayos solares sobre la producción cutánea de vitamina D (46).

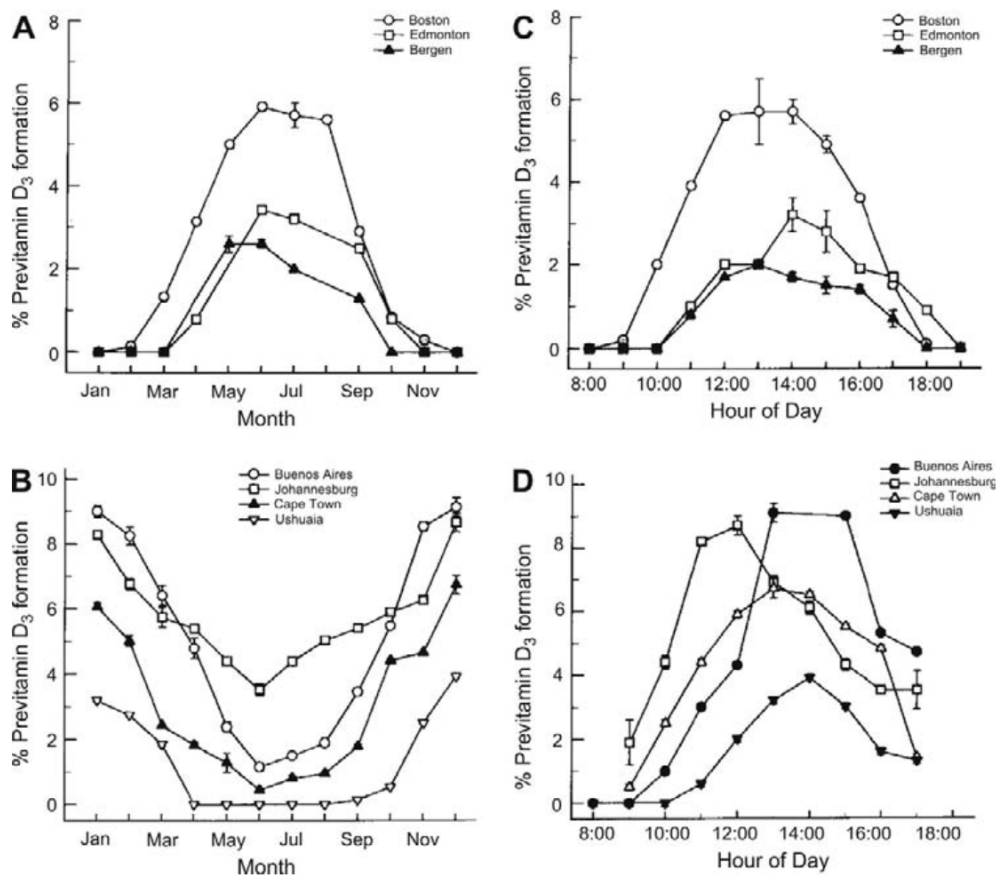


Figura 3 Influencia de la estación, hora del día y latitud en la síntesis de previtamina D₃ en los hemisferios norte (A y C) y sur (B y D). La hora indicada en C y D es el final del tiempo de exposición de 1 h. (46).

La importancia de la estación del año sobre la síntesis de vitamina D cutánea en los países templados también la documentaron Bhattoa et al. quienes

mostraron que las mujeres húngaras posmenopáusicas tenían tasas de prevalencia de hipovitaminosis D (ajustadas por edad y dieta) del 71% en primavera, 46,3% en verano, 49,4% en otoño y 56,7% en invierno, respectivamente(41).

Por lo tanto, en lugares por encima de los 35° de latitud, la síntesis de vitamina D es estacional, con cantidades máximas durante el verano y con poca o ninguna síntesis durante el invierno. En nuestra latitud, 41° norte, la síntesis cutánea de vitamina D se produce entre los meses de marzo y octubre(46).

1.4.2.1.2 Factores personales

Los factores personales (quién y qué) incluyen el tipo de piel, la edad, el tipo de ropa, la utilización de filtros solares y los hábitos de comportamiento. La mejor manera de aumentar el estado de vitamina D es por exposiciones cortas y regulares de la piel sin protección solar. No hay ningún beneficio en la exposición prolongada debido a que existe un límite de pre-vitamina D que se formará en la piel. Una vez que se alcanza este límite, sólo aumentan los isómeros poco activos de la vitamina D. Se necesitan varias horas para que la pre-vitamina D se isomerice a vitamina D y entonces entre en la circulación, este proceso no requiere radiación UV. Además, la vitamina D en sí misma es foto-lábil y puede destruirse por la luz solar tanto con longitudes de onda UVB o UVA.

Por lo tanto, una exposición diaria regular es mucho más eficaz que una única exposición semanal larga. Exposiciones cortas y regulares también

evitarán quemaduras solares, las molestias asociadas y los riesgos a largo plazo asociados con las quemaduras cutáneas. Una vez que se ha alcanzado una exposición corta en la piel sin protección, se puede usar protector solar o ropa para proteger la piel y seguir con las actividades al aire libre(49). El tipo de vestimenta influye en la síntesis cutánea de vitamina D dependiendo de la absorción de los UVB por el tipo de tejido, así como la superficie cutánea que se expone (49). La aplicación adecuada de un filtro solar con factor de protección (FP) 15 reducirá la síntesis de vitamina D en un 99,9% y un FP 8 en un 97,5% (50), es por ello que una síntesis efectiva de vitamina D cutánea, requiere exponer al sol una superficie de piel sin protección solar. La síntesis cutánea de vitamina D no depende de un solo factor si no de una selección de factores externos(49).

1.4.2.2 Fuentes dietéticas

La vitamina D también puede obtenerse de una forma más limitada de la dieta, aunque pocas fuentes la contienen de forma natural en cantidades suficientes para suplir las necesidades diarias. Se puede obtener a partir de productos animales como pescado azul, aceites de pescado, huevos y productos lácteos que constituyen las mejores fuentes dietéticas (46).

En Europa occidental existen pocos alimentos suplementados con vitamina D, aparte de la margarina (51). Otros países, incluidos los EEUU, suplementan los alimentos; sin embargo, los estudios han sugerido diferencias significativas entre los niveles de suplementación reales y los informados (52).

Hasta no hace mucho, se suponía que se sintetizaba suficiente vitamina D a partir de la exposición solar para cumplir con los requisitos diarios por lo que no se establecieron recomendaciones para la ingesta dietética para los adultos de 18 a 65 años. Sin embargo, diversos estudios que han puesto de manifiesto los efectos de los niveles bajos de vitamina D han destacado la importancia de la vitamina D en la dieta(53). En los EEUU, la ingesta adecuada se establecen en 5 µg/d [19–50 años] y 10 µg/d [51–70 años], que también se corresponden con las ingestas recomendadas por el grupo de expertos de la OMS/FAO(51).

La insuficiencia de vitamina D durante largos períodos de tiempo se ha asociado con una mayor pérdida ósea e hiperparatiroidismo secundario, lo que conduce a un mayor riesgo de fracturas(54). Se ha considerado la suficiencia como el punto en el que ingestas superiores no presentarán efectos beneficiosos adicionales sobre el metabolismo de la PTH y el calcio con respecto a la salud ósea(54,55). La ingesta requerida para prevenir la deficiencia de vitamina D variará según el grado de exposición solar. Un estudio concluyó que para mantener 25OH D3 >25 nmol/L en el 97,5 % de la población durante el invierno, las cantidades diarias recomendadas deben establecerse en 8,7 µg/d. Sin embargo, los autores también calcularon que se requeriría una ingesta dietética de 12,1 µg/d para prevenir la deficiencia entre los que evitan el sol(55). Dichas ingestas son considerablemente más altas que las ingestas estimadas de vitamina D en Irlanda (3,3 µg), el Reino Unido (4,2 µg), los EEUU (8,12 µg) y otros países europeos(51).

1.4.3 Metabolismo y función de la vitamina D

La vitamina D se une a la DBP y se transporta al hígado. En el hígado, la vitamina D se hidroxila por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) a 25-hidroxivitamina D (25-OHD) la principal forma circulante. La 25-OHD, unida a la DBP, se transporta a las células del túbulo proximal del riñón donde la 25-OHD₃ se hidroxila mediante la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) a la forma biológicamente activa de la hormona, 1,25 di-hidroxivitamina D (1,25OH₂D) calcitriol (46).

La regulación de CYP27B1 en los túbulos renales está controlada por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23) y por la hormona paratiroidea (PTH). La PTH estimula mientras que el FGF-23 inhibe la producción de 1 α -hidroxilasa en el riñón a través de una serie de retroalimentaciones. Una vez que la hormona ha sido metabolizada, se convierte en ácido calcitroico y se excreta(46).

El efecto principal de la vitamina D es una mayor absorción de calcio en el intestino delgado(46). En segundo lugar la vitamina D, dentro de los osteoblastos, interactúa con el VDR y aumenta la expresión en la membrana plasmática del RANKL [Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand]. RANK en preosteoclastos se une a RANKL en el osteoblasto que luego convierte el preosteoclasto en un osteoclasto. Esta conversión libera sustancias químicas como el ácido clorhídrico para liberar las reservas de calcio de los huesos a la circulación para mantener el rango fisiológico óptimo(56).

1.4.4 Vitamina D y hueso

El pico de masa ósea se alcanza en la tercera década de la vida y dependerá de la carga genética, la actividad física, la nutrición y factores relacionados con el estilo de vida. Ese pico de masa ósea desempeña un papel clave en la acumulación y el mantenimiento del hueso.

La pérdida ósea relacionada con la edad se inicia alrededor de la cuarta década de la vida, lo que resulta en una disminución gradual de la DMO, aunque este proceso se acelera en las mujeres durante la menopausia y hasta 10 años después debido a la posible pérdida ósea secundaria al déficit estrogénico. El desarrollo de la patología ósea en la vejez se relaciona con el pico de masa ósea y el mantenimiento de la masa ósea en la edad adulta(51).

Diversos estudios han demostrado que niveles bajos de vitamina D durante largos períodos de tiempo pueden llevar a la desmineralización ósea. El déficit de vitamina D produce una disminución de la absorción de calcio y, en última instancia, a la liberación de calcio de los huesos para mantener las concentraciones de calcio circulante(57). El remodelado óseo continuo y la resorción debilitan la arquitectura de los huesos y aumentan el riesgo de fractura debido a un hiperparatiroidismo secundario, lo que en última instancia conduce al desarrollo de osteoporosis(57).

La osteoporosis se define clínicamente como una DMO de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de los individuos jóvenes sanos. Existe una relación directa entre la DMO y el riesgo de fracturas(58). Las fracturas más frecuentes se producen en muñeca, columna vertebral y cadera. Conllevan disminución de la calidad de vida, aumento de la

mortalidad y costes sanitarios considerables(59–61). La incidencia de fracturas aumenta con la edad. Dada la relación entre la vitamina D y la mineralización ósea, unos niveles óptimos de vitamina D son esenciales para disminuir el riesgo de fractura(51).

1.4.4.1 Riesgo de fractura

Varios estudios han evaluado los efectos de la vitamina D o la vitamina D en combinación con el calcio sobre la incidencia de fracturas. Un metaanálisis de 7 estudios clínicos aleatorizados(62) concluyó que la administración de vitamina D en el rango de 700–800 IU/d redujo el riesgo de fracturas de cadera/no vertebrales en un 25 %, mientras que se requirió una ingesta de calcio de más de 700 mg/d para la prevención de fracturas no vertebrales.

Apoyando estos hallazgos se evidenció un efecto umbral de la vitamina D,(63) así la suplementación con 400 UI/d o menos era ineficaz mientras que las dosis entre 482 y 770 UI/d redujeron las fracturas (cadera 18 %, no vertebral 20%) sin efecto adicional con suplementos de calcio.

Sin embargo, un análisis Cochrane concluyó que la vitamina D sola no tenía un efecto significativo en la prevención de fracturas en personas institucionalizadas y solo era eficaz cuando se combinaba con calcio (64).

Dos metaanálisis hasta la fecha(63,65) han analizado el efecto de los análogos de la vitamina D. Uno de ellos concluyó que el calcitriol y el alfalcidol fueron más efectivos para reducir el riesgo de fractura que D2 o D3(65).

En conjunto, los resultados de los metaanálisis respaldan una relación de causa y efecto entre la vitamina D sola o en combinación con el calcio y la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales. Varios mecanismos pueden ser la base de esta asociación positiva entre la vitamina D y el riesgo de fractura, incluidos los efectos beneficiosos bien documentados de la vitamina D sobre la DMO(51), sobre la mejoría de la fuerza muscular y, por lo tanto, la disminución en el riesgo de caídas(51). Diversos estudios han demostrado que la suplementación con vitamina D mejora la fuerza muscular y la calidad de la marcha en diferentes entornos(66), especialmente en pacientes de edad avanzada. Se ha podido atribuir un menor riesgo de caídas a la suplementación con vitamina D debido probablemente a su acción directa sobre las células musculares(67). Dos metaanálisis han confirmado que la suplementación con vitamina D reduce el número de caídas entre los pacientes ancianos, con mayor intensidad si dichos pacientes presentaban un déficit de vitamina D antes de iniciar la suplementación (68,69). Se ha establecido una relación negativa entre los niveles séricos de 25-OHD, la tasa de caídas y las medidas objetivas de la movilidad funcional(70). Los niveles bajos de vitamina D que se evidencian en invierno y primavera podrían contribuir al aumento de las tasas de incidencia de FOC provocando una disminución de la coordinación neuromuscular en pacientes ancianos, lo que aumentaría el número de caídas, que junto con una disminución de la DMO provocada por estos niveles bajos de vitamina D, sería la posible relación entre las variaciones estacionales de vitamina D y las variaciones estacionales en la incidencia de

FOC, relación que no ha sido demostrada. Diversos metaanálisis han puesto de manifiesto que la suplementación con vitamina D entre 700 y 1000 UI/d redujeron significativamente el número de caídas entre un 19 y un 22% y que por debajo de 700 UI/día la suplementación era ineficaz para reducir el número de caídas (63,68).

2 Justificación del trabajo

Si bien parece que existe una tendencia a la presentación estacional de la FOC, dicha tendencia no es universal.

Se barajan 2 hipótesis para explicar la posible estacionalidad de la FOC, una sería la influencia de las inclemencias meteorológicas provocando mayor número de caídas y como consecuencia mayor número de fracturas en invierno y la otra sería la influencia del clima sobre el metabolismo óseo y muscular.

En nuestra CCAA existen trabajos que han descrito la estacionalidad de la FOC, pero no han investigado sobre sus posibles causas. Dado que en nuestra zona las inclemencias meteorológicas no son frecuentes en invierno, nos planteamos la posibilidad de que la estacionalidad de la FOC se deba a la influencia del clima sobre el metabolismo óseo y muscular, en particular la posible influencia de la exposición solar sobre los niveles de vitamina D y secundariamente sobre la estacionalidad de la FOC

3 Hipótesis

La incidencia estacional de la FOC se debería principalmente a las variaciones climáticas estacionales, en concreto a la variación de la radiación solar recibida, lo que influiría en los niveles sanguíneos de 25-OHD en los pacientes con FOC y secundariamente (debido a su influencia en el metabolismo y funcionalidad osteo-muscular), con la tasa de incidencia de FOC

4 Objetivos

Objetivo principal:

Estudiar la relación entre la variación de la exposición solar según la radiación solar registrada, los niveles séricos de 25-OHD en pacientes con FOC y su influencia en la presentación estacional de la FOC

Objetivos secundarios:

Evaluar la estacionalidad de los niveles de 25-OHD en los pacientes con FOC y su relación con la tasa de incidencia de la FOC.

Confirmar la presentación estacional de la FOC en nuestra zona.

5 Material y métodos

Para la realización de este estudio se presentó el protocolo al comité ético del hospital obteniendo su aprobación.

Los participantes (o en su caso los familiares acompañantes) dieron el consentimiento para la participación, firmando el documento de consentimiento informado para participar en el estudio.

5.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal con recogida de datos entre marzo de 2002 y febrero de 2003. Este estudio sobre estacionalidad de la fractura osteoporótica de cadera y su relación con los niveles de vitamina D y la radiación solar, se llevó a cabo para dar respuesta a los objetivos planteados y aprovechando parte del material de otros dos estudios con el mismo conjunto de pacientes, en los que también participé como autor(71,72). En el primero se valoró el estado nutricional de los individuos que habían sufrido una FOC(71), en el que se demostró la alta prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con una FOC y que en más de la mitad de ellos condicionaba un hiperparatiroidismo secundario. Se demostró que el déficit de vitamina D es especialmente prevalente entre los individuos con poca exposición solar, mal estado nutricional y baja capacidad funcional. Y un segundo estudio donde se relacionaron por primera vez las concentraciones sanguíneas de 25-OHD con la gravedad de la FOC(72) donde pudimos demostrar un déficit de vitamina D más acusado en los pacientes con FOC más graves.

5.2 Sujetos

Se incluyeron de forma consecutiva todos los individuos mayores de 65 años, ingresados en el Hospital Parc Taulí de Sabadell entre marzo de 2002 y febrero de 2003, cuyo motivo de ingreso había sido una FOC. Para el estudio de la influencia de la radiación solar sobre los niveles de vitamina D se excluyeron los individuos en los que se pudo constatar que no habían tenido exposición solar, (recluidos en domicilio o institucionalizados) en los meses previos a la fractura. También se excluyeron de este estudio a los sujetos que habían recibido suplementos de vitamina D (sola o en combinación con calcio) durante los 6 meses previos a sufrir la fractura de cadera.

5.2.1 Procedencia de los sujetos

El Hospital Parc Taulí es el centro sanitario de referencia de los 9 municipios del Vallès Occidental Este, que comprende los municipios de: Badía del Vallés, Barberá del Vallès, Castellar del Vallès, Cerdanyola del Vallès, Polinyà, Ripollet, Sabadell, Sant Llorenç Savall, Sentmenat. En el momento de la realización del estudio tenía una población de referencia de 392.388 habitantes, que aumentan hasta los 432.226 cuando se incluye la atención a patología compleja, pediátrica y de salud mental, correspondiente a los municipios de Polinyà, Palau-solità i Plegamans y Santa Perpètua de Mogoda (73) como se muestra en la figura 4.



Figura 4 Distribución de los municipios a los que da servicio el hospital Parc Taulí de Sabadell (73)

5.3 Definición de FOC

Se consideró FOC a toda fractura de cadera espontánea o secundaria a un traumatismo de bajo impacto. Se recogieron los datos de todos los sujetos ingresados en el hospital con edad superior o igual a 65 años, con los códigos ICD9 entre 820.0 y 820.9. Se definió fractura de bajo impacto la caída desde la altura del individuo, caída al suelo). Se excluyeron de este estudio todos aquellos pacientes que ingresaron por una fractura de cadera patológica, definida como aquella fractura de cadera en la que se pudo establecer como causa de fractura una etiología distinta a la fractura osteoporótica, y también se excluyó a los individuos con fracturas peri-protésicas, definidas como aquellas fracturas que se habían producido sobre una prótesis de cadera previa, relacionadas con la misma o con los procedimientos sufridos.

5.4 Datos recogidos y variables obtenidas para el estudio

En el momento del ingreso se recogieron los siguientes datos y variables: variables demográficas, estado de salud, capacidad funcional antes de la fractura y grado de exposición solar en los últimos 3 meses.

5.4.1 Variables demográficas:

Edad (años), género (masculino, femenino), municipio de procedencia (se obtuvo del registro de admisiones del hospital). Mediante la administración de un cuestionario sistematizado se obtuvo el ámbito de residencia.

5.4.2 Variables relacionadas con la caída

Día de la caída, hora de la caída (aproximada en horas), circunstancias de la caída (caída espontánea, caída por traumatismo, desequilibrio, tropiezo...) se obtuvieron mediante un cuestionario cumplimentado por el paciente o por su cuidador.

Día de llegada a urgencias, hora de llegada a urgencias que se obtuvo del registro de admisiones del hospital.

5.4.3 Variables relacionadas con el estudio

Mediante un cuestionario (al paciente o al cuidador) se obtuvieron entre otros datos la medicación que seguía el paciente de forma regular en el momento de la fractura, lo que permitió identificar aquellos pacientes que habían recibido suplementos con vitamina D durante los 6 meses previos, así

como el tipo de suplemento y dosis recibida.

Se estableció el grado de exposición solar que se valoró a través de una gradación semi-cuantitativa utilizada por nuestro grupo en estudios anteriores (74) con las siguientes definiciones:

- 1.- Exposición solar nula (pacientes reclusos en domicilio o en centro sociosanitario, sin que se constataran salidas al exterior por los familiares).
- 2.- Exposición solar pobre (1-2 salidas al exterior a la semana).
- 3.- Exposición solar media (más de tres salidas al exterior cada semana).
- 4.- Exposición solar activa (exposición expresa al sol con o sin cremas protectoras).

5.5 Muestras analíticas:

El día del ingreso (antes de cualquier intervención) se realizó una extracción de sangre junto a la extracción rutinaria de ingreso. Dicha muestra se procesó por los canales habituales y se guardó para su análisis posterior en un congelador de -70°C.

5.5.1 Determinaciones analíticas:

Para el estudio del metabolismo fosfo-cálcico se determinó en suero el calcio, calcio corregido según la albuminemia (calcio corregido [mg/dl] [40-albúmina (g/l)/10] + calcio [mg/dl]), fósforo, fosfatasa alcalina (FA), 25-OHD y PTH. Las determinaciones de calcio, fósforo y FA se realizaron en un auto analizador de bioquímica Hitachi 717 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) con los reactivos de la propia casa comercial, cuyos

valores de referencia son: 8,4-10,2 mg/dl para el calcio, 2,7-4,5 mg/dl para el fósforo y 35-104 U/l para la FA. Se consideraron normales las concentraciones de 25-OHD (radioinmunoanálisis, DIA Sorin, Minnesota, EEUU) entre 25 y 95 ng/ml, cifra que supone una media \pm 3 desviaciones estándar (percentil 98) de la normalidad en nuestro laboratorio. La PTH se determinó por radioinmunoanálisis (Nichols Institute, California, EEUU) y los valores de referencia fueron de 10-65 pg/ml. Se consideró que había hiperparatiroidismo secundario cuando las concentraciones de PTH sérica eran superiores a 65 pg/ml, en presencia de hipovitaminosis D y siempre que los pacientes no presentaran insuficiencia renal (creatinina > 1,3 mg/dl en mujeres y > 1,5 mg/dl en varones, cifras a partir de las que se considera que puede desencadenarse un hiperparatiroidismo secundario(75).

5.6 Medición de la radiación solar

Como datos de radiación solar se utilizaron los valores oficiales de radiación solar mensual, expresados en MJ/m² que se obtuvieron del centro meteorológico oficial de Cataluña (76). Dado que los datos de radiación solar pueden variar (tal y como se comentó en la introducción) por causas poco controlables se decidió utilizar los datos de 3 estaciones meteorológicas situadas en la cercanía de nuestra zona de referencia. Dichas estaciones meteorológicas se situaban en los municipios de Sabadell, Vallirana y Vacarisses. Se realizó una media aritmética entre la radiación solar obtenida en las 3 estaciones meteorológicas y fue esa media expresada en MJ/m² la

que se utilizó en el estudio.

Para valorar si existían variaciones anuales en la radiación solar, se realizó una comparación sobre la radiación solar(MJ/m²) registrada en el observatorio de Sabadell entre los años 1997 y 2003. Se observó una tendencia similar en todos los años, sin embargo, al analizar si existían diferencias significativas entre la radiación solar según los años de registro, pudimos comprobar cómo no existían diferencias significativas entre los registros de los años 2002 y 2003 entre sí, sin embargo, si hallamos diferencias significativas entre 2002 y 2003 y los años 1997, 1998, 1999 y 2000, lo que viene a confirmar, como se comentó en la introducción, que, si bien la tendencia de la radiación solar viene dada por el mes del año y la estación, existen una serie de parámetros no controlables(49) que hacen variar la radiación solar que llega a la tierra.

Las estaciones del año se definieron de la siguiente manera con meses completos;

- primavera (abril, mayo y junio),
- verano (julio, agosto y septiembre),
- otoño (octubre, noviembre y diciembre)
- invierno (enero, febrero y marzo)

Se analizó por meses y estaciones el número de fracturas que ingresaron en el hospital, el grado de exposición solar y los valores medios de 25-OHD y PTH.

5.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico JMP versión 9 para Mac. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresan en forma de media \pm desviación estándar $X[DE]$. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas se realizó una comparación entre las medias utilizando la prueba t de Student cuando se comparaban dos grupos y el análisis de la varianza de un factor cuando se comparaban más de dos grupos. Para el estudio de correlaciones entre variables se utilizó la correlación de Spearman.

Se consideraron significativas las diferencias con una $p \leq 0,05$.

6 Resultados

6.1 Descripción de la población con fractura de cadera

En el período de recogida de datos del estudio comprendido entre marzo de 2002 y febrero de 2003 se incluyeron 324 individuos con FOC con las siguientes características:

Género femenino 80% (259), con una edad media de 83[7]. Cuatro pacientes presentaron una fractura de cadera contralateral en el curso de los 12 meses en que duró la recogida de datos y se consideraron como un único caso; 16 pacientes (6%) presentaron otra fractura osteoporótica coincidiendo con la FOC y 2 pacientes (0,8%) presentaron 2 o más fracturas coincidentes con la FOC.

El valor medio de 25-OHD fue de 22[18] ng/ml. Los valores se situaron en niveles normales en 107 (33%) de los individuos, con un valor medio en estos pacientes de 45[19] ng/ml; Presentaron hipovitaminosis D 217 pacientes (67%) con un valor medio de 13[7] ng/ml lo que representa una prevalencia de hipovitaminosis D en la población estudiada del 67% (IC del 95%, 62-72%). En 73 pacientes (22%) el déficit de vitamina D se consideró grave, con valores de 25-OHD < 10 ng/ml. Los valores medios de PTH fueron de 85 [59] pg/ml dichos valores presentaron una correlación negativa con los valores de 25-OHD ($r = -0,25$; $p < 0,001$). Entre los 217 pacientes con déficit de vitamina D se detectó una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 57%, tras excluir a 6 (3%) que presentaban insuficiencia renal y a uno al que se diagnosticó de hiperparatiroidismo primario.

De los 13 pacientes que seguían tratamiento con suplementos de

vitamina D, 12 presentaron niveles de vitamina D normales y sólo 1 presentó hipovitaminosis.

El grado de exposición solar fue: nulo en 54 pacientes (17%), pobre en 100 (32%), medio en 150 (48%) y alto en 11 (3%). Un total de 153 (49%) presentaban un grado de exposición solar nula o escasa, frente a sólo un 3% en que la exposición era activa.

6.2 Presentación estacional de la FOC

Las 324 fracturas no se distribuyeron uniformemente a lo largo del año. Se presentaron el 28% en invierno, 27% en primavera, 17% en verano y 28% en otoño, observándose una reducción significativa en verano ($p=0,006$) respecto al resto de las estaciones.

En los gráficos adjuntos se puede observar el porcentaje de las fracturas registradas por meses (Figura 5) y por estaciones (Figura 6).

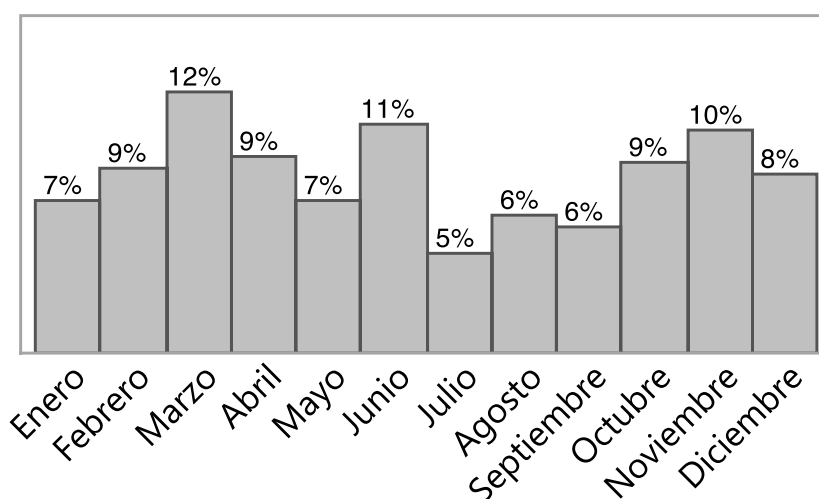


Figura 5 Distribución porcentual del número de fracturas a lo largo de los meses del año

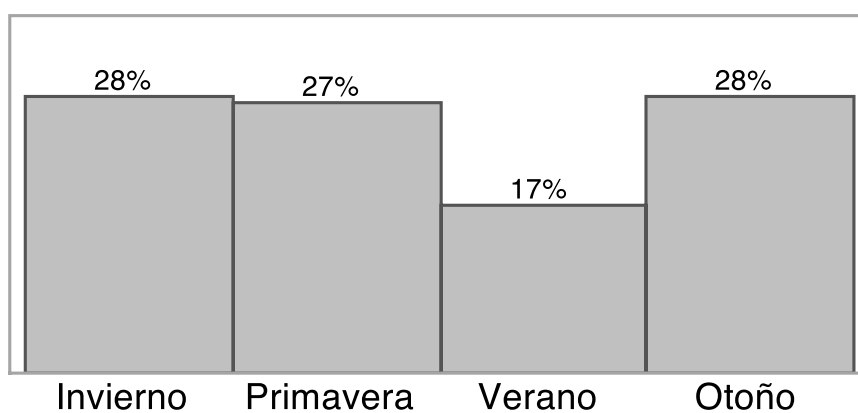


Figura 6 Distribución porcentual del número de fracturas a lo largo de las estaciones

6.3 Variación estacional de los niveles de 25-OHD y de la tasa de incidencia de la FOC

6.3.1 Estacionalidad de los niveles de 25-OHD

La media de los valores de 25-OHD fue de 22,6[15,3] ng/mL presentando hipovitaminosis un 65% de los pacientes.

Se pudo observar una distribución estacional de los niveles de vitamina D. Los valores medios de 25-OHD fueron de 29[20] ng/mL durante el verano, valores ligeramente superiores al límite inferior de la normalidad (25 ng/mL), siendo de 20[17] ng/mL en primavera, 24[18] ng/mL en otoño y 19[17] ng/mL en invierno. En estas 3 estaciones los valores medios de 25-OHD se situaron por debajo de los valores normales.

Tabla 1 Distribución de las fracturas, niveles de 25-OHD (ng/ml) y PTHi (pg/ml) a lo largo de las distintas estaciones

	N.º fracturas (%)	25-OHD (ng/ml)	PTHi (pg/ml)
Invierno (enero, febrero, marzo)	91 (28%)	19[17]	95[63]
Primavera (abril, mayo, junio)	88 (27 %)	20[17]	85[68]
Verano (julio, agosto, septiembre)	56 (17%)	29[20]	74[38]
Otoño (octubre, noviembre, diciembre)	89 (28%)	24[18]	81[55]

La diferencia fue significativa entre verano e invierno ($p=0.002$) y entre verano y primavera ($p=0.0043$) con una tendencia sin llegar a la significación estadística entre invierno y otoño ($p=0.056$).

El porcentaje de pacientes que presentaba hipovitaminosis D se situó en el 73,6% en invierno, 75,0% en primavera, 50,0% en verano y 63,3% en otoño

con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$) De esta manera se ha podido comprobar la variación estacional de los niveles de 25-OHD.

6.3.2 Relación entre niveles de 25-OHD y la tasa de incidencia de FOC

El número de fracturas mensual presentó una correlación inversa con las concentraciones de 25-OHD correspondientes al mismo mes ($r= -0,64$, $p=0,02$), que gráficamente se pone de manifiesto como una imagen especular entre el número de fracturas registradas y los niveles de 25-OHD (Figura 7)

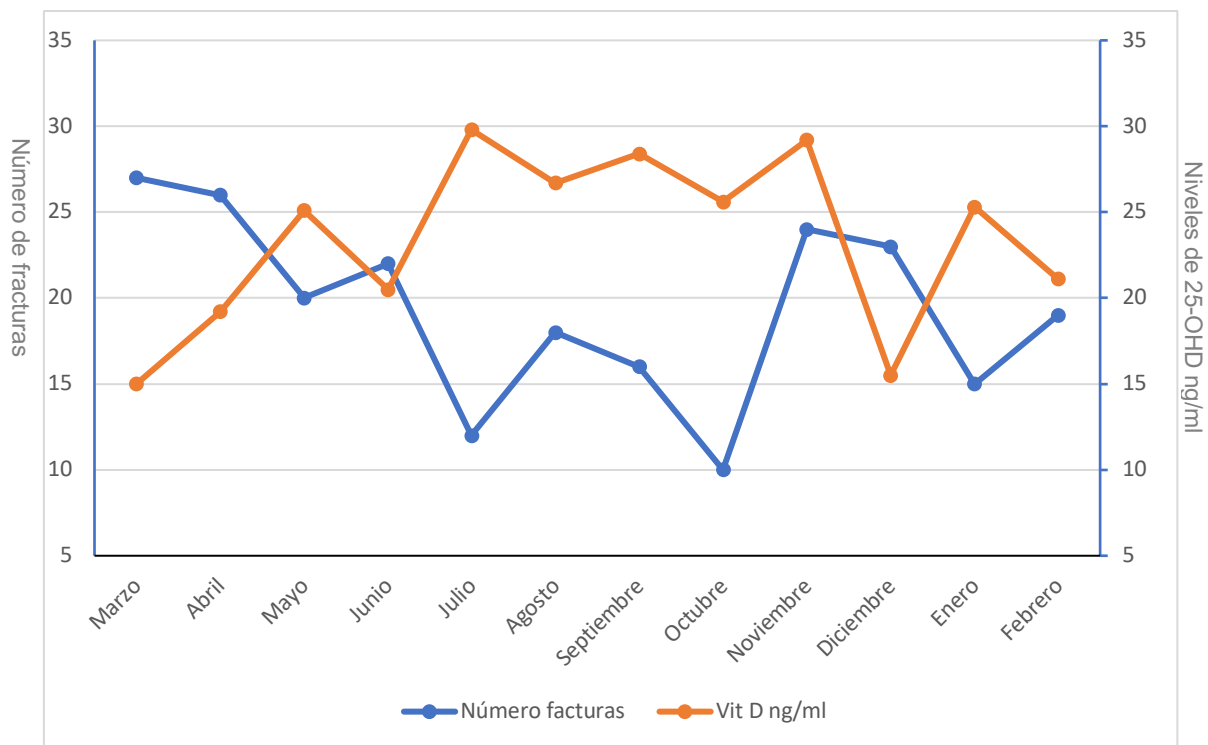


Figura 7 Distribución mensual del número de fracturas resistradas y de los niveles de 25-OHD (mg/ml)

Los niveles de 25-OHD también se vieron influidos por los hábitos de los pacientes. Así se comprobó como las concentraciones de 25-OHD se

relacionaron de forma significativa con el grado de exposición solar. Las diferencias en los niveles de 25-OHD entre los pacientes que no tenían exposición solar o esta era pobre 18[18] ng/mL, respecto a los que tenían una exposición solar mediana o activa 27[17] ng/mL ($p < 0.05$). En ambos grupos se mantuvo la variación estacional. En el grupo con nula o pobre exposición solar las medias de 25-OHD fueron de 17[19]ng/mL en invierno, 18[17]ng/mL en primavera, 26[22]ng/mL en verano y 18[13]ng/mL en otoño, mientras que en el grupo con exposición media o activa las medias fueron de 22[13]ng/mL en invierno, 24[16]ng/mL en primavera, 31[18]ng/mL en verano y 29[18]ng/mL en otoño. El porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D fue del 87% en los pacientes con nula exposición solar, del 74% en los que tenían una exposición pobre, del 57% entre los que tenían una exposición solar media, y un 27% entre los que tenían una exposición solar activa. Los datos revelan como se mantiene la variación estacional en los niveles de 25-OHD, aunque con niveles significativamente más altos entre los pacientes con exposición solar media o activa ($p < 0.05$).

6.3.3 Estudio de la relación entre la radiación solar, los niveles de vitamina D y estacionalidad de la FOC

Para el estudio de la relación entre radiación solar, vitamina D y fractura, se excluyeron 65 pacientes del grupo de 324 con FOC. Los motivos fueron los siguientes:

Trece pacientes se excluyeron porque habían recibido suplementos de vitamina D en los 6 meses previos a la fractura y por ello la fuente de

vitamina D a través de la síntesis cutánea no era única.

Cincuenta y dos pacientes se excluyeron por haber registrado nula exposición solar y por ello no era posible valorar la influencia de la radiación solar (árbol de decisión).

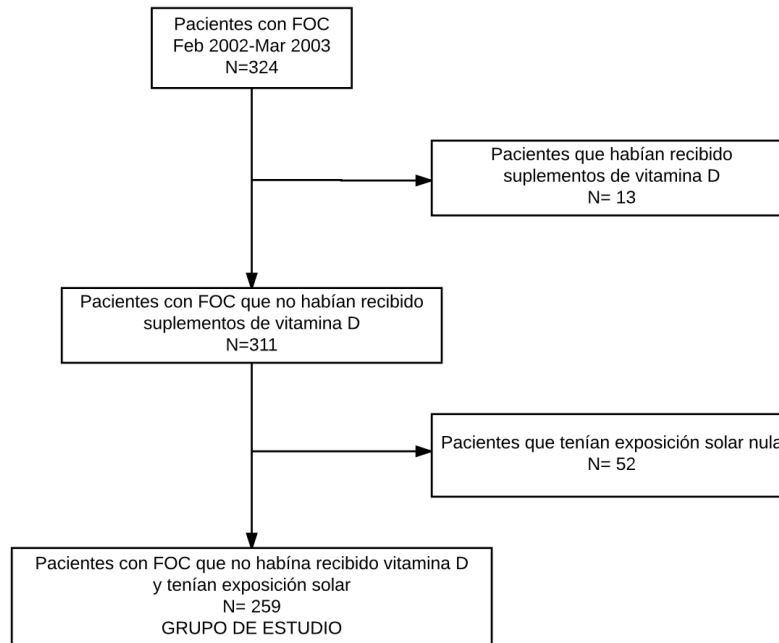


Figura 8 Árbol de decisión

El total de pacientes seleccionados para este estudio fue de 259 cuyas características se describen a continuación:

Género femenino 78% (201) con edad media de 82[7] años con un rango de 65-98 años. La concentración media de 25-OHD del grupo fue de 23[15] ng/ml. Se evidenció déficit de vitamina D en 169 pacientes (65,5%) frente al 67% del grupo general.

Cuando se comparó la radiación solar media registrada con los niveles de 25-OHD no se halló una correlación significativa. En cambio, se evidenció una correlación significativa entre la radiación solar registrada los dos ($r=0.69$ $p=0,01$) y tres meses previos ($r=0,73$ y $p=0,007$) a la determinación de la 25-OHD, perdiéndose dicha correlación al 4º mes. Así la máxima radiación solar que en nuestra zona se recibe alrededor del solsticio de verano (finales de junio), se corresponde con unas concentraciones de 25-OHD máximas durante los dos-tres meses siguientes agosto-septiembre (Figura 9).

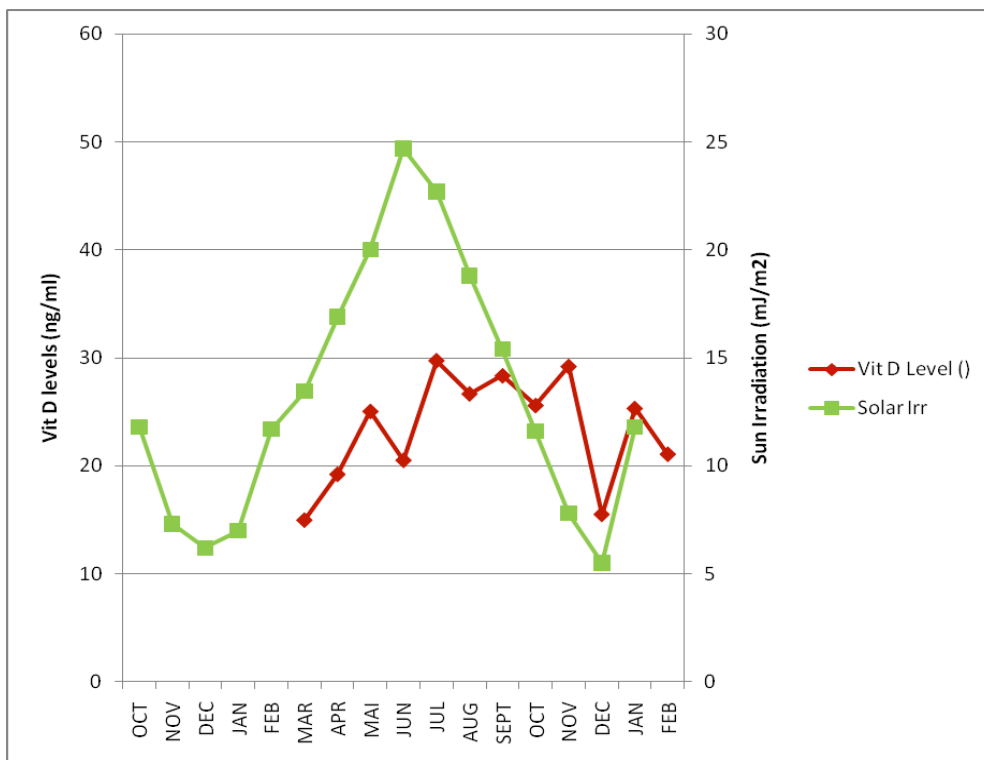


Figura 9 Gráfico representando la radiación solar (mJ/m2) y los niveles de 25-OHD (ng/ml) a lo largo de los meses

7 Discusión

Al estudiar los niveles séricos de vitamina D de los pacientes con FOC que no recibieron suplementos y tenían exposición solar, hemos comprobado como las concentraciones séricas de 25-OHD varían en relación con la radiación solar correspondiente a los dos-tres meses previos.

La relación entre radiación solar, los niveles de vitamina D y estacionalidad de fracturas osteoporóticas también ha sido descrita en un estudio poblacional realizado en Australia (latitud 38-39° S)(35), aunque de manera indirecta. En este estudio se incluyeron 1635 mujeres con fractura osteoporótica (439 FOC) a lo largo de 3 años, observando una presentación estacional de las mismas. En este mismo trabajo se midieron los niveles séricos de 25-OHD en un grupo de 287 mujeres sanas (sin tratamiento) y se demostraron variaciones cíclicas de los mismos con valores pico en verano y valle en invierno. La variación de los niveles de vitamina D se relacionó con la radiación ultravioleta recibida el mes anterior. A diferencia de nuestro estudio, en el estudio de Pasco et al. (35) no se determinó la variación estacional en los pacientes con FOC, si no en un grupo de mujeres sanas, y posteriormente se estableció la relación entre niveles de vitamina D y la tasa de fracturas osteoporóticas observando (como en nuestro estudio) una imagen especular entre los niveles de vitamina D y la tasa de incidencia de FOC. En nuestro estudio (latitud 41°N) no se observó relación entre la radiación del mes anterior y los niveles de vitamina D, en cambio se objetivó una fuerte correlación entre la radiación de los 2-3 meses previos y los niveles séricos de vitamina D. En un estudio llevado a cabo en EEUU, realizado en población sana la 25-OHD sérica siguió un patrón retrasado en relación con las estaciones astronómicas, con un pico a finales del verano (agosto) y un mínimo a finales del

invierno (febrero) con un retraso entre los niveles de radiación solar y los niveles de vitamina D de unas 8 semanas.(77)

En un estudio experimental con renos (latitud 65°N) se pudo establecer una buena correlación entre los niveles de vitamina D y la radiación solar recibida 4 meses antes(78).

Estos datos parecen apuntar un efecto de la latitud sobre la eficiencia de la síntesis de vitamina D, con un retraso progresivo, entre la radiación solar y los niveles séricos de 25-OHD, conforme aumenta esta coordenada; aunque obviamente faltarían estudios específicamente diseñados para confirmar esta hipótesis.

La síntesis cutánea de vitamina D se reduce gradualmente a medida que aumenta la latitud norte o sur, a lo largo de todas las estaciones del año(79,80). En latitudes como la nuestra no se produce síntesis de vitamina D durante el invierno(79). En los países con escaso consumo de vitamina D, por la insuficiente utilización de alimentos ricos en vitamina D, o por la escasez de alimentos suplementados, como sucede en nuestro país, si además es bajo el número de individuos que reciban suplementos farmacológicos, las concentraciones séricas de 25-OHD reflejan directamente el papel de la radiación ultravioleta en su síntesis. En concordancia con este hecho, en nuestro estudio, los niveles séricos de 25-OHD se relacionan con el grado de exposición solar de los pacientes durante los meses previos a la fractura, asociación observada en otras publicaciones(41,81)

El segundo objetivo de este trabajo fue demostrar la estacionalidad de la vitamina D en estos pacientes con FOC.

Se ha podido confirmar la estacionalidad de los niveles de vitamina D, con un pico en verano y un valle en invierno.

La estacionalidad en los niveles de vitamina D (25-OHD) ha sido demostrada en diversos trabajos en pacientes sin FOC (82–86), con un pico máximo a finales de verano o principios de otoño y un valle a finales de invierno o principios de primavera, independientemente de la edad de los individuos estudiados. Existen estudios en los que no se ha demostrado estacionalidad en los niveles de vitamina D(85), esta falta de estacionalidad se puede atribuir al hecho de que dichos estudios están realizados en países donde es obligatorio el fortalecimiento de ciertos alimentos con vitamina D y por lo tanto la síntesis cutánea deja de ser la fuente única de aporte de vitamina D al organismo.

En el estudio que presento, el número de fracturas mensual mostró una correlación inversa con las concentraciones de 25-OHD correspondientes al mismo mes ($r = -0,65$, $P = 0,02$).

Es conocida la elevada prevalencia de hipovitaminosis D entre los ancianos con fractura de cadera, demostrada en diversos países de Europa(87–89), incluyendo el nuestro(71,90,91), en EEUU(92) y en Australia(35,93). Este déficit es habitualmente superior al que presenta la población general, pero no tan acusado como el observado entre los ancianos institucionalizados(93).

Diversos estudios han demostrado los efectos de la vitamina D o la vitamina D en combinación con el calcio sobre la incidencia de FOC (62). El motivo es tanto la repercusión del déficit de vitamina D sobre el metabolismo mineral óseo y la densidad mineral ósea (94), lo que conlleva un hueso más frágil, como la relación de los niveles de vitamina D con la fuerza muscular y las caídas (95,96).

El déficit de vitamina D se ha relacionado con la facilidad para las caídas que presentan algunos ancianos y que pueden ser causa de fractura (67,70). La vitamina D tiene receptores en músculo periférico(97), por ello en situación de déficit severo (como en la osteomalacia) aparece una verdadera miopatía(98), con atrofia de las fibras tipo II(98,99). No existen datos que permitan establecer si los pacientes con déficit de vitamina D sin osteomalacia, presentan o no cierto grado de miopatía, como sugieren algunos autores(100). En pacientes con fractura de fémur y déficit de vitamina D se ha descrito atrofia de las fibras tipo II en los músculos que dan soporte a la región de la cadera, atrofia que se correlacionaría directamente con el grado de déficit vitamínico(101). Estos datos hacen pensar que estas alteraciones musculares colaborarían en producir debilidad y ésta a su vez facilitaría las caídas(70) y las fracturas de forma secundaria.

Se ha descrito una mayor fragilidad en los pacientes con déficit de vitamina D. Se ha puesto de manifiesto una mayor mortalidad entre los pacientes ingresados por FOC durante el invierno(13,14,26), hecho que refleja que son pacientes más frágiles. Esta circunstancia está probablemente relacionada con un mayor déficit de vitamina D durante el invierno. En el grupo estudiado los pacientes con FOC y mayor déficit de vitamina D, presentaron un peor estado nutricional, un peor estado funcional(71) , y una FOC más graves(72).

En el grupo de pacientes con FOC estudiados los niveles de 25-OHD estuvieron por debajo de los niveles normales con una media de 25-OHD de 22[18] ng/ml (por debajo de los niveles normales), objetivándose una hipovitaminosis en un 65% de los individuos.

En un estudio poblacional para valorar el déficit de vitamina D en personas sanas mayores de 64 años llevado a cabo en nuestra zona (102) se comprobó como los niveles de vitamina D eran bajos 17[8] ng/ml con un porcentaje de hipovitaminosis del 87% y un déficit severo (<10 ng/ml) en el 18%. En este estudio también se puso de manifiesto la relación existente entre los niveles de vitamina D y la exposición solar activa. Los autores no indican en qué estación del año se realizaron las determinaciones, lo que podría influir en los resultados. Los valores que muestran son muy similares a los obtenidos en nuestro grupo de pacientes durante el invierno con niveles medios de vitamina D de 19[17] ng/ml y un porcentaje de hipovitaminosis D del 73,6%.

Otros autores han podido demostrar la estacionalidad de los niveles de vitamina D en ancianos sanos(35,41,81,87,89,103,104).

Hemos comprobado una variación estacional de los valores séricos de 25-OHD, con menor déficit vitamínico durante el verano, También hemos observado la relación entre los bajos niveles de vitamina D y la mayor tasa de incidencia de fracturas.

Este estudio ha confirmado la presentación estacional de la FOC. Se ha podido comprobar que existe una disminución significativa de FOC durante el verano donde se producen el 17% respecto al resto de estaciones donde se registraron el 28% en invierno, 27% en primavera, y 28% en otoño (p=0.006).

Estos resultados son similares a otro estudio realizado en nuestra CCAA donde tras analizar las FOC en el período comprendido entre 2003 y 2014 comprueban que de las 100.110 FOC registradas, el 26,9% ingresaron en los meses de invierno mientras en verano ingresaron el 19,8% (P < 0,001) (28).

En nuestro caso no se evidencian diferencias entre invierno, primavera y otoño como ocurre en el estudio de Pueyo-Sánchez(28) circunstancia probablemente relacionada con el elevado número de pacientes incluidos en su estudio (fracturas notificadas por el CMBD-HA durante 12 años), mientras que la duración del estudio actual es la de 1 año natural. Los resultados también son similares a los observados en otros estudios realizados a nivel del territorio nacional. En el estudio de Álvarez-Nebreda et al.(14), se pone de manifiesto la estacionalidad de la FOC, estableciendo una mayor tasa de presentación en invierno, con una disminución importante en verano. En este estudio se muestran las diferencias observadas en la tasa de incidencia entre distintas regiones climáticas. Así en las zonas de clima templado (entre los que se incluyen la costa mediterránea, canarias y baleares) se evidencia una diferencia significativa entre el porcentaje de fracturas registradas durante el verano 23,8% y las registradas durante el invierno 27%. Los porcentajes observados en primavera y otoño se sitúan en un nivel intermedio de aproximadamente el 24,5%. Sin embargo, en las localizaciones fuera de estas zonas templadas (resto del país) si bien se observa una tendencia a la diferencia, dichas diferencias estacionales no son tan evidentes con unos porcentajes sobre el total de fracturas del 25,3% en invierno y del 24,7% en verano(14).

Otros autores que han estudiado la estacionalidad de la FOC a nivel nacional también observan el mayor aumento de incidencia durante el invierno, produciéndose en esta estación el 26,8% de las FOC y disminuyendo durante el verano con un 23,4% del total de fracturas. Sin embargo, cabe notar la existencia de una gran variabilidad entre las distintas CCAA. Así encuentran que la época de menor incidencia es el otoño en la CCAAs de Cantabria, Castilla León, Ceuta

y Melilla y la primavera en Castilla la Mancha, Extremadura y Murcia. En las comunidades de Aragón y Navarra no existe prácticamente ninguna variación en la incidencia de FOC a lo largo de las distintas estaciones(13). Los autores no encuentran ninguna razón convincente que permita explicar estas variaciones. Estudian la hipótesis sobre la posible influencia de la climatología en la estacionalidad de la FOC centrándose sobre todo en las temperaturas de manera que un clima más frío pudiese explicar una mayor tasa de caídas en los meses de invierno, pero desestiman dicha argumentación dado que, en la CCAA de Canarias, prácticamente no hay variación de temperatura entre invierno y verano y sin embargo sí se observa una diferencia significativa en el porcentaje de FOC entre ambas estaciones. Además, en CCAAs en las que las diferencias de temperatura son mucho más evidentes entre el invierno y el verano como son las CCAAs de Aragón y Navarra, no existe prácticamente variación alguna en la incidencia de FOC a lo largo del año(13).

Otros autores como Tenías et al.(34,105,106) demuestran la estacionalidad de la FOC en nuestro país e intentan establecer las características climáticas como responsables de esta estacionalidad. Así en un primer trabajo(106) demuestran la estacionalidad de la FOC a lo largo de 6 años (1994-2000) atribuyendo dicha estacionalidad a las variaciones climáticas (sobre todo al frío y a la humedad). Este mismo autor presenta 2 trabajos intentando demostrar la influencia del clima en la mayor incidencia de FOC en invierno, primero en la comunidad valenciana(34) y posteriormente comparando la comunidad valenciana con una zona interior de Castilla la Mancha (105). En estos estudios comprueban la estacionalidad de las FOC en las 2 regiones estudiadas, aunque demuestran una mayor tendencia a la estacionalidad en el

área mediterránea. En ambos emplazamientos estudian las variaciones climáticas sobre todo temperatura, humedad y viento. El estudio muestra cómo en un mismo país, cuando se identifican diferentes tipos de clima, el patrón de asociación entre las condiciones climáticas y la incidencia de fractura de cadera puede variar. La novedad que aportan es la utilización del mismo diseño, de la misma fuente de datos tanto para los resultados (ingresos hospitalarios) como para la exposición (variables meteorológicas) en el mismo período de tiempo y con el mismo método analítico. Para los autores las diferencias observadas se deben probablemente a diferencias reales en la asociación entre el clima y la FOC. Estos autores no incluyen en las variables estudiadas ni la exposición solar ni los niveles de vitamina D. Por otra parte, relacionan las condiciones climáticas con las fracturas ocurridas en los pacientes más jóvenes (65-75 años), pero éstas sólo representan el 15% del total de fracturas registradas.

Existen estudios que han demostrado que la mayoría de las FOC ocurren en el domicilio de los pacientes(107,108). Boyé et al. comprueban como 2/3 de las caídas suceden dentro del domicilio, y las caídas fuera del domicilio se relacionan con el sexo masculino y con una edad entre 65-75 años. Debido a la elevada media de edad (>80 años) de los afectados de FOC, los pacientes tienden a no salir de su domicilio sobre todo con condiciones climáticas adversas. Es por ello por lo que pienso que es difícil dar la explicación de que las variaciones climáticas puedan ser la causa principal en la estacionalidad de la FOC, sin descartar que puedan influir en una parte de ellas.

Si salimos de nuestro país y revisamos las publicaciones según se evidencie la estacionalidad de la FOC (35,109–112) o la falta de estacionalidad

de la misma (107,113–116), podemos comprobar, como si bien una mayoría de trabajos detectan la estacionalidad de la FOC en distintas latitudes, existen otros trabajos en los que no se demuestra una estacionalidad.

Douglas et al.(109) presentan un interesante trabajo en el que estudian la estacionalidad de la fractura de cadera en 3 latitudes muy distintas, con características climáticas muy distintas que son Escocia, Hong-Kong y Nueva Zelanda. En las 3 localizaciones evidencian una estacionalidad de la fractura de cadera, con predominio de esta en los meses de invierno, pero como hacen notar los autores, en Hong-Kong no hay ni hielo ni nieve en ninguna época del año, por lo que la explicación de la estacionalidad por circunstancias climáticas debería descartarse, y por tanto buscar otras causas que pudiesen explicar dicha estacionalidad.

Otros autores han intentado relacionar las variaciones estacionales con la latitud. Así Odén et al. (117) en un estudio realizado en Suecia, detectan que las diferencias en la estacionalidad de la fractura es mayor en el norte de Suecia (a mayor latitud) que en el sur (menor latitud). Los autores describen interacciones significativas de la amplitud de la variación estacional de la FOC con la latitud, tanto para hombres como para mujeres. La variación estacional durante el año fue más pronunciada en el norte de Suecia que en el sur. Estos autores concluyen que la asociación encontrada entre la latitud y la estación esté posiblemente relacionada con la vitamina D.

En mi estudio no se ha analizado ni el lugar donde se produjo la fractura, ni las condiciones climáticas en las que se produjo, pero teniendo en cuenta la elevada edad de los pacientes incluidos (edad media de 82[7] años), lo más

probable es que las fracturas se produjeran en el ámbito del domicilio. Además, si tenemos en cuenta que en nuestra zona no son habituales circunstancias como la nieve o el hielo ni rachas fuertes de viento, hacen improbable la relación de la FOC con circunstancias climatológicas concretas, aunque no se puede descartar que dichas circunstancias tengan influencia en una parte de las FOC registradas.

Así pues, el estudio ha mostrado la relación de la radiación solar registrada los 2-3 meses previos a la fractura y los niveles séricos de vitamina D en pacientes con FOC. Además, dada la relación entre los niveles de vitamina D y la tasa de incidencia de fractura, se establece una relación indirecta entre los niveles de radiación solar y la estacionalidad de la FOC.

7.1 Fortalezas y debilidades del trabajo

Entre las fortalezas de este trabajo podemos citar el registro sistemático de todas las FOC ocurridas en nuestro hospital, que probablemente supone un muy alto porcentaje de las FOC ocurridas en nuestra zona de influencia, la utilización sistemática de un cuestionario donde se recogieron las variables estudiadas y la determinación analítica que incluye la determinación de 25-OHD, antes de cualquier intervención quirúrgica a la llegada al hospital. Así como el registro de la radiación solar en 3 zonas distintas de nuestra área de influencia lo que permitió minimizar las posibles variaciones locales del registro de la radiación solar.

Como debilidades hay que destacar que se trata de un estudio unicéntrico, llevado a cabo durante 1 año natural lo que no permite estudiar las posibles variaciones temporales, así como el no haber recogido las circunstancias climáticas ni el lugar donde se produjo la fractura, lo que no nos ha permitido poder establecer una posible relación entre dichas circunstancias y la estacionalidad de la fractura.

8 Conclusiones

Los niveles séricos de 25-OHD se relacionan con la radiación solar recibida por los pacientes con FOC los 2-3 meses previos a la fractura.

Los niveles de 25-OHD en los pacientes con FOC tienen un ritmo estacional con un máximo en verano y un mínimo en invierno.

La FOC en nuestra zona presenta un ritmo estacional con un mínimo en verano, relacionándose inversamente con los niveles de 25-OHD sanguíneos en los pacientes con FOC determinados en el momento del ingreso.

Las conclusiones de este estudio apoyan la importancia del déficit de vitamina D en la patogénesis de la FOC así como la influencia de la exposición solar sobre los niveles de 25-OHD y su relación con la presentación estacional de la FOC.

9 Líneas de futuro

Este estudio demuestra la importancia de la estacionalidad de la radiación solar y de la exposición solar sobre la estacionalidad de los niveles de vitamina D y secundariamente sobre la tasa de incidencia de la FOC. Refuerza la necesidad de campañas de salud pública que favorezcan la detección precoz y el tratamiento de colectivos de alto riesgo de sufrir una FOC así como la promoción de una exposición solar controlada entre los ancianos combinada con la utilización de suplementos de vitamina D con el fin de mantener unos niveles óptimos de vitamina D. Son necesarios más estudios que permitan determinar si los niveles bajos de vitamina D provocan patología muscular, si esta se puede prevenir manteniendo niveles adecuados de vitamina D y las medidas que se deben tomar para prevenir y evitar dicha afectación entre la población anciana.

10 Bibliografía

1. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2005;16(Suppl 2):S3-7.
2. Lewiecki EM, Wright NC, Curtis JR, Siris E, Gagel RF, Saag KG, et al. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. *Osteoporosis Int.* 2018;29(3):717-22.
3. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of Hip and Other Osteoporotic Fractures in Elderly Men and Women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2004;19(4):532-6.
4. Braithwaite SR, Col NF, Wong JB. Estimating Hip Fracture Morbidity, Mortality and Costs. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2003;51(3):364-70.
5. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide Projections for Hip Fracture. *Osteoporosis International.* 1997;7(5):407-13.
6. Kanis J, Odén A, McCloskey E, Johansson H, Wahl D, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporosis International.* 2012;23(9):2239-56.
7. Cheng SY, Levy AR, Lefaiivre KA, Guy P, Kuramoto L, Sobolev B. Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporosis Int.* 2011;22(10):2575-86.
8. Delmas P, Fraser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? *Bulletin of the World Health Organization.* 1999;77(5):416-22.
9. Maggi S, Kelsey JL, Litvak J, Heyse SP. Incidence of hip fractures in the elderly: A cross-national analysis. *Osteoporosis Int.* 1991;1(4):232-41.
10. Lin H-C, Xirasagar S. Seasonality of hip fractures and estimates of season-attributable effects: a multivariate ARIMA analysis of population-based data. *Osteoporosis Int.* 2006;17(6):795-806.
11. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, et al. Incidencia de la fractura de fémur en España (1997-2010). *Medicina Clínica.* 2015;145(11):465-70.
12. Sáez-López P, Ojeda-Thies C, Alarcón T, Pascual AM, Mora-Fernández J, Villaumbrosia CG de, et al. [Spanish National Hip Fracture Registry (RNFC): First-year results and comparison with other registries and prospective multi-centric studies from Spain]. *Rev Esp Salud Public.* 2019;93.

13. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiology of hip fracture in elderly in Spain. *An Med Intern* [Internet]. 2002;19(8):9-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s0212-71992002000800002>
14. Alvarez-Nebreda ML, Jimenez AB, Rodriguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* [Internet]. 2008;42(2):278-85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18037366
15. Herrera A, Martínez A, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *International Orthopaedics*. 2006;30(1):11-4.
16. Bartra A, Caeiro J-R, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, et al. Coste de la fractura de cadera osteoporótica en España por comunidad autónoma. *Revista Española De Cirugía Ortopédica Y Traumatología*. 2019;63(1):56-68.
17. Pueyo MJ, Larrosa M, Surís X, Garcia-Ruiz AJ. Análisis de coste-utilidad e impacto presupuestario de la prevención primaria con alendronato de la fractura osteoporótica de cadera en Cataluña. *Reumatología Clínica*. 2012;8(3):128-34.
18. Lau E, Gillespie BG, Valenti L, O'Connell D. The seasonality of hip fracture and its relationship with weather conditions in New South Wales. *Australian Journal of Public Health*. 1995;19(1):76-80.
19. Mazzucchelli R, Crespí-Villarías N, Pérez-Fernández E, Reguera MLD, Illescas OG, Quirós J, et al. Weather conditions and their effect on seasonality of incident osteoporotic hip fracture. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):28.
20. Mirchandani S, Aharonoff GB, Hiebert R, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. The effects of weather and seasonality on hip fracture incidence in older adults. *Orthopedics*. 2005;28(2):149-55.
21. Chesser TJ, Howlett I, Ward AJ, Pounsford JC. The influence of outside temperature and season on the incidence of hip fractures in patients over the age of 65. *Age Ageing*. 2002;31(5):343-8.
22. Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. The Effect of Latitude on the Risk and Seasonal Variation in Hip Fracture in Sweden. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(10):2217-23.
23. Jacobsen S, Goldberg J, Miles T, Brody J, Stiers W, Rimm A. Seasonal variation in the incidence of hip fracture among white persons aged 65 years and older in the United States, 1984-1987. *American journal of epidemiology*. 1991;133(10):996-1004.
24. Yee DK, Fang C, Lau T, Pun T, Wong T, Leung F. Seasonal Variation in Hip Fracture Mortality. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2017;8(1):49-53.
25. Pedrazzoni M, Alfano FS, Malvi C, Ostanello F, Passeri M. Seasonal variation in the incidence of hip fractures in Emilia-Romagna and Parma. *Bone*. 1993;14:57-63.

26. Douglas S, Bunyan A, Chiu K, Twaddle B, Maffulli N. Seasonal variation of hip fracture at three latitudes. *Injury*. 2000;31(1):11-9.
27. Crawford JR, Parker MJ. Seasonal variation of proximal femoral fractures in the United Kingdom. *Inj*. 2003;34(3):223-5.
28. Pueyo-Sánchez M-J, Larrosa M, Suris X, Casado E, Auleda J, Fusté J, et al. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003–2014. *Age Ageing*. 2016;46(2):324-8.
29. Jacobsen S, Sargent D, Atkinson E, O’Fallon W, Melton L. Population-based study of the contribution of weather to hip fracture seasonality. *American journal of epidemiology*. 1995;141(1):79-83.
30. Rowe SM, Yoon TR, Ryang DH. An epidemiological study of hip fracture in Honam, Korea. *Int Orthop*. 1993;17(3):139-43.
31. Parker MJ, Martin S. Falls, hip fractures and the weather. *European Journal of Epidemiology*. 1994;10(4):441-2.
32. Aaron JE, Gallagher JC, Nordin BEC. SEASONAL VARIATION OF HISTOLOGICAL OSTEOMALACIA IN FEMORAL-NECK FRACTURES. *Lancet*. 1974;304(7872):84-5.
33. Levy AR, Bensimon DR, Mayo NE, Leighton HG. Inclement Weather and the Risk of Hip Fracture. *Epidemiology*. 1998;9(2):172-7.
34. Tenías JM, Estarlich M, Fuentes-Leonarte V, Iñiguez C, Ballester F. Short-term relationship between meteorological variables and hip fractures: an analysis carried out in a health area of the Autonomous Region of Valencia, Spain (1996–2005). *Bone*. 2009;45:794-8.
35. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2004;19(5):752-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15068498
36. Bischoff-Ferrari H, Orav J, Barrett J, Baron J. Effect of seasonality and weather on fracture risk in individuals 65 years and older. *Osteoporosis International*. 2007;18(9):1225-33.
37. Román-Ortíz C, Tenías J, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *International Journal of Biometeorology*. 2015;59(10):1511-22.
38. Tenías J, Estarlich M, Crespo E, Román-Ortiz C, Arias-Arias A, Ballester F. Short-Term Relationship between Hip Fracture and Weather Conditions in Two Spanish

Health Areas with Different Climates. *Journal of Environmental and Public Health*. 2015;2015:1-8.

39. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 1988;67(2):373-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2839537

40. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016;8(9):533.

41. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporosis Int* [Internet]. 2004;15(6):447-51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15205715

42. Bhattoa H, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):179-86.

43. Kim J, Moon S. Time spent outdoors and seasonal variation in serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Korean women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2000;51(6):439-51.

44. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, Gjesdal CG, Grimnes G, Samuelsen SO, et al. Low Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D Predict Hip Fracture in the Elderly: A NOREPOS Study. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2013;98(8):3341-50.

45. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):491S-499S.

46. Holick MF. Photobiology of Vitamin D. En: Feldman D, editor. *Vitamin D* (Fourth Edition). Fourth. Academic Press; 2018. p. 45-55.

47. Agencia estatal de meteorología. La radiación solar [Internet]. 2021 [citado 2023 mar 2]. Available from: https://www.aemet.es/documentos/es/eltiempo/observacion/radiacion/Radiacion_Solar_v1.pdf

48. Wikipedia. Solar irradiance [Internet]. 2021 [citado 2020 ago 29]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Solar_irradiance

49. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):17-25.
50. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79:362-71.
51. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and Bone Health; Potential Mechanisms. *Nutrients*. 2010;2(7):693-724.
52. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutrition*. 2004;80(6):S1710-6.
53. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(S2):V28-33.
54. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(7):501-6.
55. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:373.
56. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology*. 2001;142(12):5050-5.
57. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501.
58. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996;312(7041):1254.
59. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Medicine*. 1997;103(2):S12-9.
60. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of Mortality Following Clinical Fractures. *Osteoporosis Int*. 2000;11(7):556-61.
61. Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S, Group BHFS. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. Belgian Hip Fracture Study Group. *J Bone Jt Surg Am Volume*. 2001;83(4):493-500.
62. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.

63. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2009;339(oct01 1):b3692.
64. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Db Syst Rev*. 2009;(2):CD000227.
65. Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster J-Y. Vitamin D Analogs Versus Native Vitamin D in Preventing Bone Loss and Osteoporosis-Related Fractures: A Comparative Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2005;76(3):176-86.
66. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-Dose Vitamin D Prevents Muscular Atrophy and Reduces Falls and Hip Fractures in Women after Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;20(3):187-92.
67. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-11.
68. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*. 2004;291.
69. Murad M, Elamin KB, Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, et al. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):2997-3006.
70. Bischoff HA, Staehelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res [Internet]*. 2003;18(2):343-51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12568412
71. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Ramón J, et al. Déficit de vitamina D en la fractura osteoporótica de cadera y factores asociados. *Medicina Clínica*. 2008;130(1):6-9.
72. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporosis International*. 2012;23(2):607-14.
73. Parc Taulí Hospital Universitari, Informació corporativa. 2017;2017. Available from: <http://www.tauli.cat/tauli/informacio-corporativa/area-de-referencia>
74. Larrosa M, Gratacos J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. [Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment]. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2001;117:611-4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11714466

75. Levey A. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:A0828.
76. Meteo.cat (Servei Meteorològic de Catalunya). 2003;Sept-2004:The meteorological service of Catalonia (english edition). Available from:
<http://meteo.cat/wpweb/climatologia/serveis-i-dades-climatiques/>
77. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum Seasonality in the United States. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65785.
78. Vierimaa H, Timisjarvi J, Eloranta E, Saarela S, Ruokonen A, Leppaluoto J. Effects of seasonal photoperiod on serum 25-hydroxycholecalciferol and calcium in reindeer, *Rangifer tarandus tarandus*. *Int J Circumpol Heal* [Internet]. 2000;59(1):33-7. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10850005
79. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988;67:373-8. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2839537
80. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, Roman NS, Diaz S, Holick MF, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1995;10(4):545-9. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7610924
81. Melin A, Wilske J, Ringertz H, Saaf M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2001;49:1190-6. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11559378
82. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) serum seasonality in the United States. *PloS one*. 2013;8:e65785.
83. Klenk J, Rapp K, Denking MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing*. 2013;42(3):404-8.
84. Maxwell J. Seasonal variation in vitamin D. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1994;53:533-43.
85. Brustad M, Edvardsen K, Wilsgaard T, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Seasonality of UV-radiation and vitamin D status at 69 degrees north. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2007;6:903-8.

86. Farrar MD, Mughal MZ, Adams JE, Wilkinson J, Berry JL, Edwards L, et al. Sun Exposure Behavior, Seasonal Vitamin D Deficiency, and Relationship to Bone Health in Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(8):3105-13.
87. Knorrning J von, Slatis P, Weber TH, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in southern Finland. *Clin Endocrinol* [Internet]. 1982;17(2):189-94. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6982127
88. Nuti R, Martini G, Valenti R, Gambera D, Gennari L, Salvadori S, et al. Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2004;208-13. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15187859
89. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, Ginkel FC van, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metabolism* [Internet]. 1983;57(1):204-6. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6853678
90. Martinez ME, Campo MT del, Garcia JA, Sanchez-Cabezudo MJ, Medina S, Cimbrello EG, et al. [Vitamin D levels in patients with hip fracture in Madrid]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1996;106:41-4. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8948853
91. Mazzuchelli R, Crespi N, Quirós J, Zarco P, Díaz A. Niveles de vitamina D en mujeres con fractura de cadera. XXVII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. 2002;29:113.
92. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* [Internet]. 1999;281:1505-11. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10227320
93. Morris HA, Morrison GW, Burr M, Thomas DW, Nordin BE. Vitamin D and femoral neck fractures in elderly South Australian women. *Med J Aust* [Internet]. 1984;140:519-21. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6708894
94. Collins D, Jasani C, Fogelman I, Swaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporosis International*. 1998;8(2):110-4.

95. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study. *Journals Gerontology Ser.* 2007;62(4):440-6.
96. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporosis Int.* 2005;16(11):1425-31.
97. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biological Chem* [Internet]. 1985;260(15):8882-91. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2991224
98. Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1975;51:37-58. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1119316
99. Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 1994;17(6):578-80. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8196699
100. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2000;66:419-24. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10821877
101. Sato Y, Inose M, Higuchi I, Higuchi F, Kondo I. Changes in the supporting muscles of the fractured hip in elderly women. *Bone* [Internet]. 2002;30(1):325-30. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11792605
102. Vaqueiro M, Baré M, Anton E, Andreu E, Moya A, Sampere R, et al. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Medicina Clínica.* 2007;129(8):287-91.
103. Hegarty V, Woodhouse P, Khaw KT. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age Ageing* [Internet]. 1994;23:478-82. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9231942
104. Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC, Haynatzka V. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87:2024-32. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11994336

105. Tenías JM, Estarlich M, Crespo E, Román-Ortiz C, Arias-Arias A, Ballester F. Short-term relationship between hip fracture and weather conditions in two spanish health areas with different climates. *Journal of environmental and public health*. 2015;2015.

106. Tenías JM, Miedes DM. [Hip fracture incidence: trends, seasonality and geographic distribution in a Health District in the Autonomous Community of Valencia, Spain (1994-2000)]. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2004;78:539-46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15384267

107. Aharonoff GB, Dennis MG, Elshinawy A, Zuckerman JD, Koval KJ. Circumstances of falls causing hip fractures in the elderly. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1998;17(8):10-4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9553527

108. Boyé ND, Mattace-Raso FU, Velde NV der, Lieshout EMV, Vries OJD, Hartholt KA, et al. Circumstances leading to injurious falls in older men and women in the Netherlands. *Injury*. 2014;45:1224-30.

109. Douglas S, Bunyan A, Chiu KH, Twaddle B, Maffulli N. Seasonal variation of hip fracture at three latitudes. *Injury* [Internet]. 2000;31(1):11-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10716045

110. Crawford JR, Parker MJ. Seasonal variation of proximal femoral fractures in the United Kingdom. *Inj* [Internet]. 2003;34(3):223-5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12623255

111. Bulajic-Kopjar M. Seasonal variations in incidence of fractures among elderly people. *Inj Prev* [Internet]. 2000;6:16-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10728535

112. Levy AR, Bensimon DR, Mayo NE, Leighton HG. Inclement weather and the risk of hip fracture. *Epidemiology* [Internet]. 1998;9(2):172-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9504286

113. Parker MJ, Martin S. Falls, hip fractures and the weather. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 1994;10(4):441-2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7843348

114. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* [Internet]. 2001;29:413-8. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11704490
115. Parker MJ, Twemlow TR, Pryor GA. Environmental hazards and hip fractures. *Age Ageing* [Internet]. 1996;25:322-5. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8831880
116. Inderjeeth CA, Barrett T, Al-Lahham Y, Mulford J, Nicklason F, Reberger C. Seasonal variation, hip fracture and vitamin D levels in Southern Tasmania. *N Z Med J* [Internet]. 2002;115:183-5. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12044001
117. Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. The effect of latitude on the risk and seasonal variation in hip fracture in Sweden. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29:2217-23.