



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“ESTUDIO COSTO-MINIMIZACION ENTRE ACIDO ZOLEDRÓNICO
PARENTERAL UNA VEZ AL AÑO Y BIFOSFONATO ORAL SEMANAL EN
MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS PRIMARIA DEL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE PETROLEOS MEXICANOS. EVALUACION MAYO
2008 A MAYO DE 2009”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA:

DR. VENICE CHAVEZ VALENCIA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS



MEXICO D.F JULIO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO:

A Dios...

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
ASESOR DE LA TESIS**

ÍNDICE:

Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	6
Pregunta de investigación.....	6
Marco teórico.....	7
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	21
Definición de variables.....	26
Análisis estadístico.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	35
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	41

ANTECEDENTES:

La evaluación de los costos de los sistemas de Salud es uno de los instrumentos más efectivos para identificar el grado de aprovechamiento de los recursos humanos, materiales y financieros. Su aplicación está regida por el principio de que el paciente recibe todo cuanto sea necesario para restablecer su salud, lo que implica garantizar el máximo de aprovechamiento y un alto nivel de control sobre los diferentes recursos disponibles.

El objetivo del presente estudio es comparar los costos directos del tratamiento de los pacientes con osteoporosis u osteopenia estableciendo la mejor alternativa desde el punto de vista de minimización de costos, buscando con ello una repercusión positiva en la salud del individuo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La adherencia a los bifosfonatos es baja, particularmente por los efectos adversos gastrointestinales, además de que requieren de co-medicación para su uso, como los antisecretores gástricos y sintomáticos digestivos y pueden contribuir al daño digestivo de otros medicamentos, como los AINES; por otra parte, es necesario evaluar a los pacientes en consultas subsecuentes para surtimiento de recetas y evaluación de síntomas asociados. El uso de zolendronato en administración anual, podría impactar benéficamente el costo directo e indirecto derivado del tratamiento de la osteoporosis post menopáusica al no ser necesaria co-medicación para protección gástrica o síntomas digestivos, estudios adicionales o atención médica y, siendo el tratamiento en sí, más barato considerado anualmente.

JUSTIFICACION:

La osteoporosis está presente en alto porcentaje de mujeres post menopáusicas, su consecuencia clínica más importante es la fractura ósea, la que es causa importante de morbilidad y de pérdida de calidad de vida en la población. El ácido zoledrónico representa una opción parenteral para el tratamiento de la osteoporosis y una disminución de riesgo de fractura con mejoría de la densidad ósea. Debido a que hay diferencia en la calidad de hueso en diferentes poblaciones, así como en la incidencia de osteopenia, osteoporosis y fractura, atribuido en parte a cuestiones genéticas, culturales y geográficas, es pertinente evaluar el comportamiento de la eficacia del ácido zoledrónico anual para tener validez externa de los estudios antes mencionados, en nuestro país, pero además, realizando una evaluación económica que pueda mostrar beneficios en los diferentes sistemas de salud del país como opción más costo-efectiva.

De acuerdo al Boletín No. 172 del 11 de Septiembre de 2006 de petróleos Mexicanos en los servicios médicos de PEMEX, derechohabientes de esta empresa tienen la esperanza de vida más alta del país, con promedio de 80.06 para la mujer y 79.09 años para el hombre, cinco años por arriba de la máxima nacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en el costo de tratamiento con ácido zoledrónico y alendronato oral en mujeres post menopáusicas con osteoporosis u osteopenia en el HCSAE?

MARCO TEORICO:

La Osteoporosis (OP) es la enfermedad ósea metabólica de mayor prevalencia en los países desarrollados y su consecuencia clínica más importante, la fractura del hueso por fragilidad, es una causa muy importante de morbilidad, mortalidad y pérdida de calidad de vida en la población adulta, las mujeres post menopáusicas, los hombres adultos mayores, personas sujetas a ciertos tratamientos y sujetos con estilos de vida no saludables ⁽¹⁾. Afecta a millones de personas en el mundo y se caracteriza por disminución en la masa ósea y alteraciones de la micro arquitectura del hueso, que conduce a fragilidad ósea e incremento en el riesgo de fractura. Las fracturas vertebrales, de cadera y muñeca son las que se le asocian con mayor frecuencia ⁽¹⁾.

La OP post menopáusica aparece después de los 50 años de edad en la mayoría de las pacientes, se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (esponjoso) en comparación con el hueso cortical. La pérdida de estrógenos lleva una elevación de los niveles séricos de IL-6 que se cree producen reclutamiento y activación de los precursores de los osteoclastos con el consiguiente aumento de la resorción ósea del hueso trabecular ⁽²⁾. La OP secundaria representa menos del 5% de los casos y puede ser consecuencia de enfermedades endocrinas (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus), fármacos (exceso en consumo de glucocorticoides, barbitúricos, hormonas tiroideas), estilos de vida no saludables (abuso de etanol y de tabaco) y otras, como la insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica, neumopatía e inmovilización ⁽²⁾.

Para fines prácticos, la OP se clasifica en dos tipos, el primero relacionado con la disminución de la masa ósea secundaria a alteración del ambiente estrogénico,

siendo la menopausia la causa más común; y el segundo, relacionado con situaciones que alteran el recambio óseo (enfermedades endocrinas, neoplasias, enfermedades reumáticas, insuficiencia renal crónica y fármacos) ⁽²⁾. En las mujeres post menopáusicas, la concentración sérica de calcio y fósforo suelen ser normales aunque en algunos casos se puede apreciar ligera hiperfosfatemia; aproximadamente 20% de las mujeres con OP pueden presentar hipercalcemia ⁽²⁾. En México la probabilidad de fractura de cadera para pacientes mayores de 50 años es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombre ⁽³⁾.

Los reportes mundiales sajones informan que 1 de cada 3 mujeres mayores de 50 años experimentará fracturas osteoporóticas, en México sin embargo no existe información acerca de la frecuencia actual de fracturas en mujeres post menopáusicas. Entre el 30-50% de mujeres sufrirá una fractura relacionada con el osteoporosis en su curso de la vida y casi 75% de fracturas de cadera, de columna y antebrazo ocurren entre pacientes mayores de 65 años ⁽³⁾. Alrededor de 7% de los pacientes que sobreviven cualquier tipo de fractura tienen algún grado de discapacidad permanente y el 8% de ellos requiere cuidados especiales. En los Estados Unidos una mujer de 50 años tiene un 13% de probabilidad de sufrir otra fractura relacionada con la disminución de la capacidad funcional después de cualquier fractura ⁽⁴⁾. Más de 300,000 fracturas de caderas ocurren anualmente en E.E.U.U relacionada en su mayoría con osteoporosis con enormes costos ⁽⁵⁾; más sin embargo la fractura de caderas es la causa más común de inmovilización en el geriátrico, resultando en mayor reabsorción ósea y predisposición a una segunda fractura con una incidencia acumulativa a 2 años mayor del 8% ⁽⁵⁾.

Aunque una densidad mineral ósea (DMO) baja confiere riesgo creciente para la fractura, la mayoría de las fracturas ocurren en las mujeres post menopáusicas. En mujeres sobre 45 años de edad, la OP, en su conjunto, es la responsable de más días de estancia hospitalaria que otras enfermedades consideradas como más graves y a las que se les pone mayor interés y tienen asignados mayores presupuestos, incluyendo diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y cáncer de mama ⁽⁶⁾.

Aproximadamente 1.6 millones de fracturas de cadera ocurren por todo el mundo cada año, entre 5-10% de pacientes experimenta una fractura recurrente de la cadera, con un intervalo medio entre la primera y segunda fractura de 3.3 años ⁽⁶⁾. Casi el 75% de todas las fracturas de cadera ocurre en las mujeres y cerca de 25% de fracturas de la cadera en la gente mayor de 50 años ocurre en los hombres ⁽⁶⁾.

Métodos para determinar la masa o densidad ósea.

Radiografía: El diagnóstico radiográfico de osteoporosis a partir de una placa simple tiene baja sensibilidad; el valor más grande de la radiografía se encuentra en la evaluación de la cortical del segundo, tercero y cuarto metacarpianos, aunque debido a que el tamaño de los huesos tubulares incrementa con la edad, el engrosamiento de la corteza representa un incremento neto en la resorción endocortical del hueso ⁽⁷⁾. La relación entre el grosor de la cortical y el grosor total o el área transversal total son índices comúnmente utilizados ⁽⁷⁾. De manera relativamente reciente se ha hecho evidente que las deformidades vertebrales son un factor de riesgo fuerte para predecir el desarrollo de fracturas, tanto en la columna como en otros sitios susceptibles de osteoporosis ⁽⁸⁾.

Densitometría ósea: La densitometría ósea (SXA, DXA= absorciometría de rayos X de energía simple o dual) es un método utilizado para determinar el contenido mineral de todo el esqueleto, así como de sitios específicos, incluyendo aquellos que son más vulnerables a las fracturas ⁽⁹⁾. El término “contenido mineral óseo” describe la cantidad de mineral en el hueso escaneado, a partir del cual se puede obtener un valor de DMO dividiendo el contenido mineral por el área o volumen medido. La DXA determina una densidad por área en lugar de una densidad volumétrica, ya que es una medida bi-dimensional. En DXA, la densidad mineral se mide en sitios distales como el tobillo o la muñeca. DXA es una herramienta ampliamente disponible para determinaciones en el antebrazo y es más precisa que la absorciometría de fotones simple, que además requiere del uso de isótopos como el I^{125} ⁽¹⁰⁾. La DXA mide la DMO en sitios como la columna y la cadera, puede medir también la densidad mineral total. También se utiliza con mayor frecuencia para medir la DMO en sitios distales. De todas las técnicas desarrolladas para evaluar la masa ósea, el mineral óseo y otros aspectos relacionados con la estructura o masa muscular, la DXA se considera la herramienta con mayor desarrollo técnico y la más validada biológicamente, por lo que constituye el estándar de oro con el cual deben compararse otras técnicas menos establecidas ⁽¹⁰⁾. Estas técnicas se utilizan en OP para el diagnóstico, pronóstico, monitorización de la historia natural y evaluación de la respuesta terapéutica ⁽¹¹⁾.

La masa y DMO permanecen relativamente constantes una vez que el crecimiento ha terminado y hasta los 50 años en mujeres y 65 años en hombres. La distribución del contenido o densidad mineral en adultos jóvenes (pico de masa ósea) es aproximadamente normal independientemente de la técnica utilizada para medirla.

Con esta distribución la densidad ósea individual se expresa como la desviación estándar en relación a una población de referencia ⁽¹²⁾. La masa ósea de un individuo varia a lo largo de su vida. La cantidad de mineral óseo es máxima alrededor de los 30 años cuando se alcanza el total desarrollo y maduración esquelética (pico de masa ósea); posteriormente, se va produciendo una pérdida gradual que es más intensa en las mujeres a partir de la menopausia ⁽¹³⁾. Esto reduce el efecto en la calibración de los diferentes instrumentos. La desviación estándar utilizada en relación con la población joven sana se denomina *score-T*, mientras que la utilizada con referencia al grupo de edad se conoce como *score-Z* ⁽¹¹⁾.

Categorías diagnósticas de OP según la OMS basados en la densitometría ^(12, 13).

<i>Categoría</i>	<i>Definición por la OMS</i>
Normal	DMO con un valor entre en promedio y - 1 DE del valor de un adulto joven (<i>score T</i> \geq -1 DE).
Osteopenia	DMO entre -1 y -2.5 DE del valor promedio de un adulto joven (<i>score T</i> $<$ -1 y $>$ -2.5).
Osteoporosis	DMO de menos de -2.5 DE por debajo del valor promedio de un adulto joven (<i>score T</i> $<$ -2.5).
Osteoporosis grave	DMO menor de -2.5 DE por debajo del valor promedio de un adulto joven y una o más fracturas por fragilidad

Es útil también evaluar en cada paciente: calcio sérico iónico y calcio total, paratohormona, fósforo y electroforesis de proteínas, antígeno prostático específico, metabolitos de vitamina D, pruebas de función tiroidea, electrolitos plasmáticos para excluir un trastorno ácido-base y estudio de la función renal y hepática (osteomalacia), se puede además calcular el cociente calcio/creatinina en orina de 24 horas (valor normal: 40-300 mg/24 h) cuyo valor disminuido indica baja ingestión de calcio, baja absorción de calcio o una alteración en la vitamina D; un valor aumentado: ingestión de calcio excesiva o hipercalciuria idiopática ⁽⁶⁾.

Las fracturas vertebrales difieren de las periféricas, éstas se relacionan usualmente a traumatismo y casi siempre son sintomáticas, mientras que las fracturas vertebrales con frecuencia son asintomáticas y usualmente ocurren durante las actividades diarias normales. En el caso de una fractura periférica, la radiografía posterior al tratamiento muestra recuperación de la forma, mientras que las fracturas vertebrales conducen a una pérdida irreversible de altura de la vértebra. Las fracturas periféricas son un fenómeno de todo o nada, mientras que las deformidades vertebrales pueden empeorar gradualmente y con frecuencia ocurren fracturas en el mismo sitio ⁽¹⁴⁾. Las fracturas vertebrales múltiples ocasionan dolor de espalda agudo y crónico, limitación para la actividad física, cifosis progresiva y disminución de la estatura. Las fracturas de la cadera se asocian a dolor crónico, movilidad reducida, discapacidad y a un decremento de la independencia personal ⁽⁶⁾.

La pérdida de las capacidades funcionales puede resultar en depresión y disminución de la autoestima. Además, el dolor y el miedo a una fractura adicional pueden causar disminución de la actividad física, lo que empeora la osteoporosis, estableciendo un círculo vicioso que finaliza en el incremento del riesgo de fractura ⁽¹⁵⁾.

La práctica clínica, basada en las recomendaciones de la OMS, determina que los pacientes con un *score-T* por debajo de 2.5 deben recibir tratamiento contra la OP, esto con base en diversos ensayos donde se ha demostrado claramente el beneficio de dicha la intervención, estratificada de acuerdo con el riesgo de fractura. Sin embargo, se ha reportado que hasta el 40% de los pacientes con fracturas vertebrales o de cadera no atribuibles a traumatismo de alto impacto ocurre en pacientes con *score T* <-2.5 DE, esto es, en sujetos con DMO mayor que en la OP relacionada con la edad o post menopáusica ⁽¹⁶⁾; aunque otros estudios muestran resultados

contradictorios ⁽¹⁷⁾. La probabilidad de que se presente una fractura depende fundamentalmente de la disminución de la masa ósea, del tipo e intensidad del traumatismo y de la alteración de la calidad ósea (geometría de las trabéculas óseas y su conectividad). De estas tres variables, únicamente la masa ósea es capaz de evaluarse en la actualidad mediante las técnicas mencionadas, que son, por el momento, los métodos más fiables para predecir el riesgo de futuras fracturas ⁽¹⁷⁾.

La relación entre DMO y la OP está claramente establecida y es comparable a la que existe, por ejemplo, entre la presión arterial y el riesgo de ictus. La DMO de la población tiene una distribución normal en todas las edades y en ambos sexos. El riesgo de fractura se incrementa de forma continua y progresiva al disminuir la DMO; por cada disminución de una DE del promedio de DMO del grupo adulto joven (cuando se alcanza el pico máximo de calidad de hueso), se estima que el riesgo de fractura se incrementa de 1.5 a 3 ⁽¹³⁾.

Intervenciones terapéuticas en OP

El tratamiento de la OP es múltiple e incluye recomendaciones universales, tales como:

- a)** Ingestión adecuada de calcio (alrededor de 1200 mg. /día en condiciones normales y de hasta 1500 mg diarios en la pubertad, el embarazo, la lactancia, la post menopausia y geriátricos). Estas necesidades de calcio se obtendrán preferentemente mediante la dieta, aunque si no se consiguen es necesario recurrir a suplementos farmacológicos, como son las sales de calcio, carbonato cálcico (40% de calcio elemental), fosfato cálcico (39%), gluconato cálcico (9%); citrato cálcico (21%), pidolato cálcico (13%). El carbonato cálcico, el más usado,

precisa la presencia de ácido gástrico para su absorción. Las sales de calcio incrementan la DMO cuando se toman antes de los 20-30 años de edad (anterior al pico de masa ósea máximo) sobre todo en personas sanas que realizan además una actividad física adecuada. El aumento de la ingesta de calcio, por sí solo, no es suficiente tratamiento de la OP, los suplementos de calcio no impiden la pérdida ósea post menopáusica temprana, aunque pueden disminuir las pérdidas óseas en mujeres mayores hasta en un 50% ⁽¹⁸⁾.

- b) Aporte óptimo de vitamina D pues regula la síntesis de otras hormonas calciotropas como la paratohormona y actúa en diversos órganos implicados en la homeostasis cálcica, sobre todo el intestino, favoreciendo la absorción intestinal de calcio, siendo el principal regulador de su absorción activa. La disminución en la ingestión y síntesis de vitamina D y la disminución en los valores séricos de calcitriol producen una disminución de la absorción y de los valores plasmáticos de calcio, con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario que contribuye al aumento del recambio óseo y a la pérdida ósea. Dada la prevalencia encontrada de deficiencia de vitamina D se plantea la necesidad de suplir con vitamina D a poblaciones de riesgo de pérdida ósea como la mujer pos menopáusica. Los estudios establecen que un valor de 40 ng/ml, óptimo para la salud ósea, se consigue con 400-800 U/día de vitamina D; mientras que con la edad existe una disminución de la concentración sérica de 25-OH-D debido a la menor exposición a la luz solar y, quizás a disminución de su síntesis cutánea, ya que a partir de los 50 años, la capacidad de síntesis en piel es 50% menor que en sujetos de 20 años. Hasta el 70-100% de los ancianos que residen en instituciones o se encuentran hospitalizados tienen valores plasmáticos disminuidos de calcidiol.

Así, la vitamina D se utiliza combinada con calcio como sustento a otros tratamientos en OP a dosis de 400-800 U/día. Se utiliza dosis más altas en pacientes de riesgo de hipovitaminosis D (ancianos y déficit de absorción, fundamentalmente): dosis de 50000 UI/ 1 a 3 veces semanales, aunque requiere control analítico periódico de calcemia, fosfatemia, creatinina y calciuria de 24 h. En un estudio del 2006 reportaron que la densidad del hueso fue 1.06% mayor en el grupo que consume vitamina D más calcio que en el grupo placebo ($P < 0.01$) pero no reduce el riesgo de fractura vertebral o de cadera ⁽¹⁸⁾.

- c) Se recomienda ejercicio físico que implique sobrecarga mecánica (caminar, correr, subir y bajar escaleras, saltar y bailar, etc.) de forma regular, potenciando la musculatura y mejorando la movilidad del individuo. Además, el ejercicio puede aumentar la masa ósea, aunque no se ha establecido la intensidad ni la periodicidad óptima para conseguirla. La práctica de programas específicos para la potenciación de la musculatura requiere supervisión con el fin de evitar los ejercicios que sean nocivos para la columna. Con esto se consigue reducir el riesgo de caídas ⁽⁶⁾.

El tratamiento farmacológico involucra: tratamiento hormonal sustitutivo, raloxifeno, bifosfonatos y calcitonina. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea con un mínimo de efectos colaterales; como resultado de ello, se están usando ampliamente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. La principal limitación de los bifosfonatos orales es su pobre absorción (<1%) y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica, además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en

enfermos encamados de forma transitoria o prolongada o con limitaciones físicas ⁽¹⁹⁾.

Por estas razones, es importante disponer de la vía de administración parenteral.

Son varios los fármacos de este grupo que se han investigado, en su formulación intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, no existen estudios clínicos aleatorizados que comparen los bisfosfonatos intravenosos y los orales, considerando como variable de resultado la reducción del riesgo de fractura.

En un estudio de comparación entre alendronato 70mg vía oral semanal y risedronato 35 mg oral semanal con seguimiento a 2 años el primero demostró una mayor ganancia en la DMO (en trocánter 4.6% vs 2.5%) con mejor tolerabilidad gastrointestinal ⁽¹³⁾.

El alendronato es considerado seguro a 10 años de seguimiento este tratamiento con 10mg diarios de alendronato produce un incremento en la DMO de 13.7% en columna lumbar (95% IC 12-15.5%), 10.3% en el trocánter (95% IC 8.1 a 12.4%), 5.4% en cuello femoral (95% IC 3.5 a 7.4%) y 6.7% en fémur (95% IC 4.4 a 9.1%) comparado con los valores iniciales ⁽¹⁹⁾.

El ácido zoledrónico es una opción parenteral para el tratamiento de la osteoporosis con una posología de 5 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos. Según la ficha técnica del producto no es necesario ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada, la farmacocinética de este producto es igual que otros bifosfonatos y el zoledronato no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Después de sólo 24 h de una dosis intravenosa, el 99% del ácido zoledrónico ha salido de la sangre; de ese porcentaje, el 61% ha sido capturado por el hueso y el 39% restante ha sido excretado por el riñón. Un $44 \pm 18\%$ de la dosis administrada puede recuperarse en orina en 24 h, el resto se une al hueso y se libera lentamente a la

circulación. La semivida de eliminación del zoledronato en plasma es de 7 días aproximadamente. Concentraciones en plasma son detectables hasta 28 días. El fármaco permanece unido al hueso desde meses hasta años ⁽²⁰⁾. A diferencia de otros bisfosfonatos orales que deben tomarse todos los días, cada semana o cada mes, la administración del ácido zoledrónico 5 mg (Aclasta®) se realiza una vez al año. Esto significa que con un solo tratamiento, las pacientes pueden recibir protección contra fracturas osteoporóticas por un año, con la gran ventaja de un 100% en la adherencia al tratamiento ^(22,23, 24).

Reid y colaboradores en el año 2002 realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo de un año de duración, en 351 mujeres post menopáusicas con baja DMO ($T < -2$ en columna lumbar) y ≤ 1 sin fractura vertebral en el momento de la inclusión en el estudio. Se utilizaron varios esquemas de administración de zoledronato intravenoso: 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg a intervalos trimestrales; 2 mg cada seis meses y 4 mg como dosis única anual. Se estableció como variable de resultado primaria la DMO lumbar. Se observó un incremento porcentual de la DMO de entre un 4,3 y un 5,1% en la columna lumbar ($p < 0,001$) y entre un 3,1 y un 3,5% en el cuello femoral ($p < 0,001$), con respecto al grupo placebo ⁽²¹⁾. Concluyendo que la administración de una dosis anual de ácido zoledrónico es tan efectiva como los bisfosfonatos orales diarios o semanales para incrementar la DMO en mujeres post menopáusicas con masa ósea baja ⁽²¹⁾.

En mayo de 2007, Dennis M y colaboradores publicaron el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) con terapia del ácido zoledrónico anual para el tratamiento de la osteoporosis post

menopáusica evaluado contra terapia con calcio a 3 años; en dicho estudio (HORIZON), con 7,736 mujeres posmenopáusicas, cuya edad media de las pacientes de 73 años, hubo beneficio en las pacientes incluidas nuevas fractura vertebral y fractura de cadera. Además, se informó el riesgo de fractura vertebral morfométrica fue reducido en un 70% (el promedio de reducción de riesgo comparado con el otro grupo fue de 0.24 - 0.38), se redujo en 41% el riesgo de fracturas de cadera y un 25% las fracturas no vertebrales ⁽²²⁾. En el caso del ácido zoledrónico, incluso una sola infusión asegura eficacia por 1 año y probablemente más; por tanto, ofrece un adecuado efecto benéfico al igual que otros bifosfonatos ⁽²²⁾.

Posteriormente Kenneth W. Lyles y colaboradores, publicaron otro estudio de este medicamento en donde se obtuvieron beneficios semejantes, (tasa de fracturas vertebrales de 3.3% con ácido zoledrónico vs 10.9% del grupo placebo) ⁽²³⁾.

A pesar de la disponibilidad de los tratamientos eficaces para la osteoporosis, la pobre adherencia a los regímenes orales reduce la ventaja de su uso y presenta un desafío importante. La administración parenteral asegura de que el tratamiento sea administrado correctamente y evita las instrucciones rigurosas de la administración requeridas para los bifosfonatos orales ⁽²⁴⁾.

De las opciones actualmente disponibles para el tratamiento de la osteoporosis, solamente el alendronato, el risedronato, y el ranelato de estroncio tienen un espectro de eficacia similar al demostrado para ácido zoledrónico ⁽²⁴⁾.

Incluso algunos autores sugieren que el ácido zoledrónico intravenoso puede ser particularmente apropiado para las mujeres que ingresan al hospital con una

fractura (especialmente una fractura de la cadera), para lo cual la primera infusión se podría dar durante su estancia del hospital ⁽²⁴⁾.

De acuerdo con la Fundación Internacional contra la osteoporosis el costo médico directo durante 1995 sumó \$13.8 mil millones de dólares (equivalente a \$17.5 mil millones de dólares de 2002) para el tratamiento de fracturas osteoporóticas en los EEUU (63% fracturas de cadera del total), lo que excede en ese país, los gastos destinados al tratamiento de cáncer de mama, con una incidencia de 1.5 millones de casos nuevos de fracturas por osteoporosis (700,000 de vertebrales) ⁽⁶⁾. De acuerdo con los datos de esta Fundación, en México 1 de cada 4 personas tiene osteopenia u osteoporosis. En un estudio publicado por Patricia Clark y colaboradores en agosto de 2005, en conjunto Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Ministerio de salud de los EEUU, se informa que en México, la probabilidad en el curso de la vida de tener una fractura de la cadera a los 50 años de la edad es 8.5% para las mujeres y de 3.8 % para los hombres y el rango anual de fractura de cadera fue de 169 en mujeres y 98 en hombres por 100,000 personas/año ⁽³⁾. Velasco Murillo y colaboradores, calcularon un costo estimado de cuidados hospitalarios por fractura de cadera en mujeres post menopáusicas de \$336, 658, 097 para el bienio 2000-2001 ⁽²⁵⁾.

Los costos indirectos causados por fracturas vertebrales que incluyen la pérdida de productividad y la pérdida de actividades de la vida diaria, no han sido estudiados en forma adecuada tanto para pacientes hospitalizados como para los que no lo están ⁽²⁶⁾. La IOF (International Osteoporosis Foundation) ha hecho un estimación de los costos indirectos de las fracturas vertebrales en por lo menos el 20% del costo directo; la OIF reporta que de todos los tipos de fracturas osteoporóticas, las fracturas lumbares

clínicas son las que están asociadas con el mayor número de días de limitación de las actividades diarias y días en cama ⁽²⁶⁾.

En México los costos estimados de fracturas oscilan entre \$250.00 y \$1 000.00, cifra por demás justificada cuando se tiene la invaluable oportunidad de realizar medicina preventiva, evitar complicaciones e invalidez potencial ⁽²⁷⁾. En práctica clínica, la opción del tratamiento dependerá de un número de factores, incluyendo la preferencia de pacientes ⁽²⁴⁾. Los costos, la prevalencia e incidencia de la osteoporosis en nuestro país aún no se han determinado, sin embargo, este es un campo fértil para la clínica, terapéutica y la investigación, pues no existe edad tardía para prevenir fracturas y evitar la pérdida del tejido óseo ⁽²⁷⁾.

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

- Comparar los costos relacionados con el tratamiento de la osteopenia o la osteoporosis durante un año entre pacientes que reciban ácido zoledrónico 5 mg IV anual y alendronato 70 mg semanal vía oral.

Objetivos secundarios.

- Determinar costo relacionado con el incremento de cada punto porcentual ganado en densitometría y de cada fractura de columna o cadera prevenida.
- Comparar costos adicionales de atención a la salud de pacientes que reciban ácido zoledrónico 5 mg IV anual o alendronato 70 mg semanales, considerando todos los medicamentos prescritos en farmacia, la asistencia a otras consultas, a urgencias y las hospitalizaciones durante el año de seguimiento.

MATERIAL Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO:

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, con asignación al azar, para evaluar los costos relacionados con el tratamiento de la osteoporosis y osteopenia en mujeres post menopáusicas con ácido zoledrónico 5 mg IV anual y alendronato 70 mg semanal.

DEFINICION DE UNIVERSO:

Mujeres post menopáusicas con osteoporosis u osteopenia, menores de 80 años de edad, ambulatorias, del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. La muestra se obtendrá del registro de densitometrías y de pacientes posmenopáusicas que acudan a la consulta de Ginecobstetricia, Medicina Interna, Medicina General y Ortopedia.

Criterios de inclusión:

- Mujeres posmenopáusicas (cese de la menstruación por 12 meses o más, que no sea causado por medicamentos), de 45 a 79 años. Incluyendo pacientes con antecedente de histerectomía sin ooforectomía.
- Que tengan un índice de Karnofsky de 90 o 100 puntos
- Que estén de acuerdo con firmar el consentimiento informado
- Que tengan diagnóstico por densitometría en columna lumbar y cuello de fémur de osteoporosis u osteopenia con *T score* de acuerdo a la OMS.
- Que no reciban moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). Ejemplo: raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, ospemifeno y arzoxifeno).
- Que no hayan recibido anti-resortivos o lo hayan suspendido al menos por 3 meses (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, etc.).
- Que no estén consumiendo terapia hormonal de reemplazo.

Criterios de exclusión:

- Que se haya establecido diagnóstico de enfermedad ósea metabólica adicional a osteoporosis u osteopenia post menopáusica

- Que se haya diagnosticado cáncer o recibido tratamiento para ello
- Que padezca osteoporosis secundaria
- Que estén en tratamiento con prednisona o equivalentes en dosis ≥ 5 mg/día durante 3 o más meses (5 mg de prednisona equivalen a: 20 mg hidrocortisona, 4 mg metilprednisona, 4 mg triamcinolona, 0.75 mg betametasona, 0.75 mg dexametasona, 6 mg deflazacort)
 - Que tengan un índice tabáquico > 20 paquetes/año
 - Que tengan insuficiencia renal (creatinina >1.5 mg/dl, o IFG calculado o medido < 35 ml/min), insuficiencia cardiaca diagnosticada, enfermedad tiroidea sin tratamiento o enfermedad hepática crónica (con alteración de las PFH y datos clínicos)
 - Que padezcan trastornos conocidos de la motilidad esofágica, estenosis, reflujo gastroesofágico grave (g III ó IV) o historia de hemorragia digestiva por úlcera gástrica

Criterios de eliminación

- Que retiren su autorización a participar en el estudio
- Que inicien terapia hormonal de reemplazo durante el estudio

Para ser incluidas en el estudio, las pacientes serán entrevistadas para verificar el cumplimiento de los criterios de selección y se valorarán clínicamente, con pruebas de laboratorio, RX de columna y densitometría ósea. Estas mediciones se repitieron a los 12 meses y se compararán con las basales para determinar que los tratamientos tienen la misma efectividad.

La evaluación inicial de las pacientes incluyó:

1. **Historia clínica.** Donde se buscó intencionadamente:

- A) Edad de menarca y menopausia.
- B) Karnofsky
- C) Toxicomanías: Alcohol, tabaco (índice tabáquico)
- D) Antecedente de fractura > 40 años
- E) Antecedente familiar de fractura
- F) Ingesta de Fármacos: Litio, corticoesteroides, heparina, anticonvulsivos
- G) Hábitos dietéticos. Determinación de la ingesta diaria de calcio
- H) Enfermedad osteopenizante concomitante
- I) Institucionalización (por número de días hospitalizados, mala nutrición, patología de base).
- J) Costos directos de sus fármacos obtenidos directamente de farmacia.

Respecto a la Exploración Física:

- A) Peso y altura, IMC (Índice de Masa Corporal)
- B) Evaluar el grado de deformidad de la columna.
- C) Evaluar la sensibilidad y el dolor de la columna.
- D) Probar la movilidad de la columna en las seis direcciones (flexión, extensión, lateral derecho e izquierdo y rotación en ambos lados).
- E) Presión arterial (PA), Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Temperatura reportada en grados centígrados (°C). Electrocardiograma (ECG).

2. **Exámenes de laboratorio**

- A) Biometría hemática completa.
- B) Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

C) Química Sanguínea (glucosa, urea, creatinina, lípidos, pruebas de función hepática, determinación sérica de sodio, potasio, cloro, fósforo y calcio).

D) Perfil tiroideo (TSH, T3, T4), Perfil hormonal (estradiol, HFS. HL, prolactina)

3.- Pruebas de Imagen

A.- *Radiología (Rx): Rx de columna tóraco-lumbar AP y lateral, con técnica convencional. Determinación de fractura mediante la evaluación de la reducción de la altura de la vértebra en 20% o más del punto de mayor distancia desde su plato inferior y superior en cualquiera de los segmentos, anterior, medio o posterior en la RX lateral, o laterales en la placa AP.*

B.- Densitometría ósea.

1. Determinación de la densidad mineral ósea en columna lumbar y el cuello del fémur con DXA al inicio y a los 12 meses.

A un grupo de pacientes se administró ácido zoledrónico, a dosis única de 5 mg (junto con 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D); el grupo control recibió tratamiento con base en alendronato, 70mg semanales más 600 mg de calcio y vitamina D 400 UI por parte del servicio tratante. Al grupo de pacientes con bifosfonato oral se insistió en un registro diario y semanal de la toma de dichos fármacos en un diario y se preguntó intencionadamente el número de tabletas totales ingeridas para obtener el porcentaje de apego terapéutico (días del mes que no consumió el fármaco).

Se dio seguimiento habitual por las consultas externas de los servicios de Ginecología y Medicina Interna.

Al término de 12 meses se repitió la evaluación clínica y los estudios de gabinete y laboratorio para determinar los cambios en la densidad ósea dentro de cada grupo y hacer comparación entre los grupos.

Los datos de los costos se obtuvieron de información proporcionada en la Sub Gerencia de Recursos Financieros de PEMEX en Marina nacional.

Definición de variables.

1.- Costo de tratamiento de osteopenia y osteoporosis. Variable Categórica numérica de razón. Definido por el gasto económico en pesos mexicanos realizado para el tratamiento e implica:

A. Costo unitario de 5 mg de ácido zoledrónico IV

B. Costo unitario de la administración del medicamento:

- Solución glucosada 5% 250 ml
- Equipo de venoclisis (venoset, vacoset)
- Yelco para punción venosa periférica.

3. Costo unitario por hora del servicio de personal médico y de enfermería

4. Costo unitario semanal de alendronato 70mg

5. Costo unitario mensual de Caltrate 600 + D

5. Costo unitario por las pruebas diagnósticas que incluye: Biometría hemática completa, VSG, Química Sanguínea (glucosa, urea, creatinina, determinación sérica de sodio, potasio, cloro, fósforo y calcio, lípidos), Pruebas de función hepática (PFH) (proteínas y albúmina, Tiempos de coagulación), Pruebas de función tiroidea (PFT) (TSH, T3, T4), Perfil Hormonal Ginecológico (estradiol, prolactina, HFS, HL), Rx de columna lumbar y cadera, densitometría. Electrocardiograma.

Costos adicionales de atención a la salud. Variable Categórica numérica de razón. Definido por el gasto económico en pesos mexicanos por el tratamiento relacionado con:

1. Costo por día de atención intrahospitalaria, incluye la duración de la hospitalización, de las visitas de urgencia.
2. Fármacos no relacionados con el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.
3. Costos de atención ambulatoria, incluye los costos asociados a las consultas no relacionadas con el tratamiento de osteoporosis.

Densidad ósea (score T < -2.5 DE): Variable Categórica numérica de razón. Definida como la alteración de la micro arquitectura del hueso o disminución de la densidad mineral ósea (DMO) cuantificada mediante densitometría ósea se reportara en score-T.

Edad (años): Variable Categórica numérica de razón. Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta la fecha. A mayor edad, mayor riesgo de fracturas sintomáticas y asintomáticas.

Peso (kg): Variable Categórica numérica de razón. Es el vvalor de fuerza de gravitación universal con que la tierra atrae a un cuerpo. Medido en Kg mediante una báscula mecánica. Se tomará descalzo, colocando al individuo en el centro del plato horizontal de la balanza, en posición de pie. Mujeres con peso menor de 57 Kg tienen mayor riesgo de fracturas.

Talla (cm): Variable Categórica numérica de razón. Estatura o altura de las personas, se realizara con el paciente descalzo, en posición erecta, con la espalda en contacto con el estadímetro, brazos extendidos paralelos al lado del cuerpo, talones juntos y cabeza colocada siguiendo el plano de Frankfurt. En el momento de la lectura el

paciente mirará al frente y hace una inspiración profunda, a fin de compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.

IMC (kg/m^2): Variable Categórica numérica de razón. Se utilizará la fórmula $\text{Peso}/\text{Talla}^2$, según la fórmula del Índice de Quetelet. El resultado será reportado en kg/m^2 . Con base en dicho resultado, el paciente será catalogado como normal ($19.1 - 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($25.1 - 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) u obeso ($>30.1 \text{ kg}/\text{m}^2$). Un IMC < 20 se ha relacionado con mayor frecuencia de fracturas.

Ingesta de Calcio ($\text{mg}/\text{día}$): Variable Categórica numérica de razón. Se registrara como la cantidad de calcio consumido en un día habitual entre semana.

Ejercicio ($\text{min}/\text{día}$). Variable Categórica numérica de razón. Es la actividad física diferente de las labores de trabajo y el hogar realizadas por la persona evaluada. Se reportara en trabajo físico diario en *ligero*: 75% del tiempo sentado o de pie y el 25% del tiempo restante de pie y moviéndose; *moderado* 40% del tiempo sentado o de pie y el 60% del tiempo restante en actividad ocupacional; e *intenso* 25% del tiempo sentado o de pie y el 75% del tiempo restante actividad ocupacional.

Tabaquismo (IT): Variable Categórica numérica de razón. Hábito de fumar tabaco, expresado como el producto del cociente del tiempo de exposición por el número de cigarrillos consumidos al día dividido entre 20.

Análisis estadístico.

Todos los valores se presentan como valores medias y desviación estándar. Las diferencias entre medias se han establecido aplicando el test de la t de Student y el de Mann-Whitney, para distribuciones homogéneas y no homogéneas, respectivamente. Se consideraron significativas las diferencias con $p < 0.05$. El paquete estadístico utilizado para el procesamiento y análisis de los datos fue el SPSS versión 17.

El análisis de costos relacionados con el tratamiento y de los costos adicionales se realizó comparando con una prueba de hipótesis adecuada para la distribución de los datos. El costo relacionado con el incremento de cada punto porcentual en la densitometría se realizó dividiendo el costo total de cada paciente entre los puntos porcentuales ganados por densitometría.

RESULTADOS:

Se revisaron e incluyeron para el estudio 51 pacientes en las cuales se comprobó osteopenia u osteoporosis, quienes terminaron su periodo de seguimiento y control anual de forma integral, con un promedio de edad 58.03 (± 7.77) años, las cuales se asignaron al momento de su ingreso de forma aleatoria a dos grupos, el grupo A asignado a las pacientes para recibir alendronato 70mg cada 7 días y calcio 600mg diarios con vitamina D 400 UI al día, o bien al grupo B para recibir ácido zoledrónico infusión única anual de 5mg más calcio 600mg y vitamina D 400 UI al día. Se realizaron estudio de laboratorio y gabinete previo al ingreso al protocolo, se realizó a cada paciente el cálculo con fórmula de Cockcroft Gault de su índice de filtración glomerular como se estableció en los criterios de inclusión.

El consumo y la ingesta de calcio se valoró aplicando un Cuestionario de Registro de Consumo de Alimentos de 7 días (incluía un total de 72 productos de consumo frecuente en nuestra población y cuya porción ingerida otorgara un mínimo de 30mg de calcio por porción). Para la valoración de la densidad mineral ósea (DMO) a todas las participantes se les realizó una densitometría fotónica doble (DXA) utilizando un densitómetro DXA scan, modelo FAST Performance HOLOGIC QB12-4000 y manejado por una sola persona con 10 años de experiencia. Los parámetros valorados fueron: área total (cm^2), contenido mineral óseo (CMO) (g) y densidad mineral ósea (DMO). Esta última resulta de dividir el CMO por la superficie de la región de interés, y se expresa en g/cm^2 . Las mediciones se realizaron en columna lumbar (L1, L2, L3, L4 y total), cadera derecha o izquierda dependiendo de la dominancia cerebral (cuello femoral, trocánter mayor, intertrocantérea femoral, cadera total y triángulo de Ward).

En nuestra población las cantidades ingeridas de calcio no son suficientes para cumplir con las recomendaciones de calcio diarias; con la dieta proveniente de los productos lácteos se obtiene solo entre un 29 a 58.4% del calcio ingerido diario recomendado; resultando que la ingesta de calcio es inferior a la recomendada en el 76% de las mujeres de este grupo.

La herramienta FRAX[®] desarrollada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura en pacientes es un programa informático que se encuentra disponible en línea y permite calcular la probabilidad de fractura a 10 años, proporcionando la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes a 10 años (fractura clínica de columna vertebral, antebrazo, cadera u hombro). Para este grupo de estudio el índice FRAX para riesgo de fractura a 10 años en cadera de forma global en el grupo fue de 1.9% (rango de 0.1 a 17%) y para otras fracturas (columna vertebral, el índice FRAX para el riesgo de fracturas fue de 5.52% (rango de 0.3 a 28%).

Se establecieron las características de las variables demográficas y se estudiaron con prueba de Mann-Whitney en las cuales no se encontraron diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y B (**Tabla 1**).

El costo global para todo el grupo fue de \$2,626,986.82 , de los cuales correspondió para el tratamiento de osteoporosis un costo de \$898,325.65, fragmentados por grupo el costo para osteoporosis en el grupo A correspondió a \$463,062.26 y en el grupo B \$435,263.39, con una ganancia promedio en T score columna vertebral de alendronato de 0.16963 y en el grupo de ácido zoledrónico una ganancia promedio de 0.30470,

referente a cadera la ganancia promedio en alendronato fue de 0.23973 y en el grupo de ácido zoledrónico de 0.31790.

Tabla 1:			
Variable	Grupo A (N=23)	Grupo B (N=28)	p=
Edad menarca (años)	12.56 ±1.44	12.89 ±1.1	NS
Edad post menopausia (años)	12.65 ±7.63	12.89 ±6.21	NS
Histerectomía (%)	52%	39%	NS
Tabaquismo (%)	17%	10%	NS
Alcoholismo (%)	4%	0%	NS
Café (%)	78%	50%	NS
Ingesta Calcio (mg/día)	922.52 (± 382.80)	974.72 (± 471.0)	NS
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	17%	21%	NS
Hipertensión Arterial Sistémica (%)	47%	39%	NS
Actividad física (%):			
Sedentaria	43%	28%	NS
Ligera	26%	32%	NS
Moderada	21%	25%	NS
Intenso	8%	14%	NS
Hipotiroidismo (%)	8%	0%	NS
Índice de Masa Corporal (IMC: kg/m ²)	26.34 ± 4.75	27.23 ±3.96	NS
Fractura vertebral asintomática (%)	4%	3%	NS

Tabla 1: Características basales de los pacientes de acuerdo al grupo de estudio.

Los valores ± corresponden a Desviaciones Estándar (DE), NS (No significativa). Los datos fueron comparados entre los dos grupos con el uso de prueba T para variables continuas y Chi cuadrada para variables categóricas (p>.05 para todas las comparaciones.) IMC: es el resultado de dividir el peso en kilogramos entre la altura del paciente en metros al cuadrado.

Al analizar con pruebas de Wilcoxon las diferencias en mejoría posterior al tratamiento establecido se encontró en columna vertebral del grupo B una p= 0.0014, respecto a cadera se encontró una p= 0.003, al analizar solo el grupo A se encontró en columna vertebral una p de 0.000, cadera 0.5999, resultando estadísticamente no significativa la mejoría en cadera con el grupo A.

Finalmente al revisar el costo por cada punto porcentual ganado en densitometría es el producto del promedio de ganancia en densitometría en columna vertebral de 0.16 en el grupo A y de 0.30 en el grupo B sobre los costos promedio del grupo A que es de \$20,133.14 (\pm 3401.82) y del grupo B promedio \$15,545.12 (\pm 6364.64) con una $p=$ 0.031.

Referente a los porcentajes de apego para calcio más vitamina D en el grupo A fue de 73.7% (\pm 25.68) y para el grupo B fue de 66.27 (\pm 24.12), referente al alendronato oral el apego fue de 76.7% (\pm 27.29) mientras que para el grupo de ácido zoledrónico es 100% posterior a la administración.

De los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de ácido zoledrónico consistieron en : síntomas similares a la gripe (11.9%), fiebre (6.8%), cefalea (6.2%), náusea (1.9- 5.6%), gastritis (1%), dolor óseo (4.5%), mialgia (6.2%), artralgia (4.0%), dispepsia (2.7%) distensión abdominal (1.0-1.4%); constipación (0.8%, 1.6%); flatulencia (0.4%-1.6%); calambres musculares (0.2%-1.1%); gastritis (0.2%-1.1%), hipocalcemia (0.3-2.3%) dentro de los 9 a 11 días posterior a la administración del fármaco que suelen ser transitorios. Las reacciones alérgicas se presentan en un promedio del 0.2%, al utilizar cualquiera de los fármacos prescritos.

En este grupo de estudio los efectos adversos con el uso de ácido zoledrónico se presentan en la **Tabla 2**; siendo los síntomas similares a la gripe mayores del 50%, fiebre 35%, náusea 17%, igual que en el grupo de alendronato oral, con una diferencia mayor de gastritis en el grupo de alendronato oral.

En ninguna de las pacientes se documento hipocalcemia, reacción alérgica o presencia de fibrilación auricular con la administración de ácido zoledrónico.

No existió diferencia estadística entre ambos grupos referente a la ingesta de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones con una $p= 0.126$.

Efectos adversos	Grupo A	Grupo B
Astenia*	0	50%
Adinamia*	0	50%
Mialgias*	8%	67%
Artralgias*	0	32%
Febrícula*	0	39%
Fiebre*	0	35%
Cefalea	0	7%
Dolor costal	0	10%
Náusea	17%	17%
Diarrea	0	7%
Constipación	4%	3%
Calambres	0	3%
Gastritis*	43%	10%

* Estadísticamente con una $p<0.05$

DISCUSIÓN:

Desde el año 2005 el ácido zoledrónico (AZ) ha sido aprobado para su uso en OP; el AZ para infusión actúa reequilibrando el proceso de remodelación ósea con una afinidad mayor por su unión a la hidroxiapatita y mayor inhibición de la farnesil pirofosfato (FPP) sintasa.

Tanto el ácido zoledrónico como el alendronato cuentan con amplios estudios aleatorios pero poco hay escrito sobre costos, pues ambos tratamientos se han reportado con similares resultados variando básicamente los apegos terapéuticos. El AZ es una opción parenteral para el tratamiento de la OP con una posología de 5 mg como infusión intravenosa única durante 15 minutos.

En la mayoría de los estudios clínicos se reporta que el AZ 5mg en infusión es generalmente bien tolerado y seguro, en su mayoría, en este estudio los efectos colaterales fueron leves a moderados y transitorios, reportando una prevalencia de efectos secundarios mayor a la reportada en la literatura donde los eventos adversos más comunes asociados con la infusión intravenosa de ácido zoledrónico fueron síntomas post dosis: fiebre, astenia, adinamia, mialgias, síntomas similares a la gripe que en su mayoría iniciaron 8 horas posterior a la infusión con un promedio de 24 horas post dosis con duración máxima de tres días posterior a la administración de AZ. La mayoría de los síntomas fueron transitorios post infusión y fueron atenuados con la administración de acetaminofen.

En este estudio a un año de seguimiento no hubo informes espontáneos de osteonecrosis maxilar.

En el Estudio HORIZON se observó un aumento en la cantidad de casos de fibrilación auricular (evento adverso serio) en el grupo tratado con ácido zoledrónico en comparación con el que recibió placebo (1,3% vs. 0,6%). No se observaron estos hallazgos en este estudio clínico con ácido zoledrónico 5mg ni en el grupo de alendronato oral.

El alendronato es considerado seguro a 10 años de seguimiento este tratamiento con produce un incremento en la DMO de 13.7% en columna lumbar, 10.3% en el trocánter, 5.4% en cuello femoral y 6.7% en fémur comparado con los valores iniciales ⁽¹⁹⁾.

La administración anual del ácido zoledrónico 5 mg (Aclasta®) es tan efectiva como los bisfosfonatos orales diarios o semanales para incrementar la DMO en mujeres post menopáusicas con masa ósea baja y genera protección contra fracturas osteoporóticas por un año, con la gran ventaja de un 100% en la adherencia al tratamiento ^(21, 22,23, 24).

En la gran mayoría de los pacientes se calcula una deficiencia de vitamina D y suele asociarse a hipocalcemia cuando se inicia la administran de bifosfonatos , motivo por el cual se decidió administrar 400 UI diarias de vitamina D y dado que le 76% de las pacientes no cumplen la ingesta diaria recomendada por la IOF se suplementó con 600mg de calcio, esto probablemente evitó la presentación de hipocalcemia en nuestro estudio pues ningún paciente la presentó.

La adherencia pobre a la terapia oral de bifosfonatos parece comprometer la eficacia de este tratamiento para la reducción en fracturas y aumentar los costos médicos;

CONCLUSIONES:

La aplicación de ácido zoledrónico garantiza que con un solo tratamiento, las pacientes pueden recibir protección contra fracturas osteoporóticas por un año, con la gran ventaja de un 100% en la adherencia al tratamiento, siendo la administración de una dosis anual de ácido zoledrónico tan efectiva como los bifosfonatos orales diarios o semanales para incrementar la DMO en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja.

La administración parenteral asegura de que el tratamiento sea administrado correctamente y evita las instrucciones rigurosas de la administración requeridas para los bifosfonatos orales.

Además es importante que recordar que en nuestra población vale la pena recomendar suplementos de calcio y vitamina D adicionales para satisfacer las recomendaciones establecidas para mujeres post menopáusicas.

La dosis anual IV de ácido zoledrónico parece mostrar efectos discretamente superiores a los marcados para alendronato oral, nuestros hallazgos indican que probablemente al intentar disminuir los costos para el tratamiento de osteoporosis, el ácido zoledrónico debe ser tomado en cuenta como un candidato ideal; se deberá ampliar la cohorte y el seguimiento de las pacientes para asegurar esta conclusión.

BIBLIOGRAFIA:

1. Chistodoulou C and Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003; 79:133-138.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine*, 1993, 94:646–650.
3. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Esperanza Ramírez, Jorge Salmeron, John A Kanis, Steven R Cummings. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int.* (2005) 16:2025.
4. Chrischille EA. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991; 151:2026-32.
5. Karim Anton Calis, Pharm. D., M.P.H., and Frank Pucino. Zoledronic Acid and Secondary Prevention of Fractures. *N Engl J Med* November 1, 2007; 357; 18.
6. International Foundation for Osteoporosis (IOF) – “Facts and statistics about osteoporosis and its impact”. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>. (visitado en abril de 2008).
7. Exton-Smith AN. Method for measuring quantity of bone. *Lancet*, 1969, 2: 1153–1154.
8. De Nijs RNJ. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:1375-1383.
9. Genant HK. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1996, 11:707–730

10. Kanis JA. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1994, 9:1137–1141.
11. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
12. Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 921).
13. Sydney Bonnick, Kenneth G. Saag, Douglas P. Kiel, Michael McClung, Marc Hochberg, Sherri-Ann, Anthony Sebb, *et al.* Comparison of weekly treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Alendronato versus Risedronato Over Two Years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637, 2006.
14. Lems F. Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36:220-224.
15. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18(suppl 3):S185-9.
16. Luengo M, Picado C, Delrio L, Guanabens N. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis – a comparative study. *Thorax* 1991;46:803–6
17. Selby PL, Halsey JP, Adams KRH, Klimiuk P. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2000; 15:952–6.
18. Rebecca D. Jackson. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
19. Henry G. Bone, M.D., David Hosking. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.

20. Francesc Puigventós, Javier Martín, Andrés Carrillo, Pere Ventayol: ZOLEDRONATO. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. 15-4-2002
21. Ian R. Reid, Jacques P. Brown. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med February 28, 2002*; 346:653-661.
22. Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D, Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med 2007*; 356:1809-22.
23. Kenneth W. Lyles, M.D., Cathleen S. Colón-Emeric, M. H. Sc., Jay S. Magaziner, Jonathan D. Adachi, Carl F. Pieper, Carlos Mautalen, *et al.* Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med 2007*; 357:1799-809.
24. Juliet Compston, M.D., F.R.C.P., F.R.C.Path., F.Med.Sci. Treatments for Osteoporosis — Looking beyond the HORIZON. *N Engl J Med 2007*; 356:1809-22.
25. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Pozos-Cavanzo JL, Ojeda-Mijares, Camacho-Rodríguez. Fracturas en mujeres posmenopáusicas en el IMSS: frecuencia y costos de su atención hospitalaria. *Gac Med Mex. (2003) 139:453.*
26. Fidencio Cons Molina. Osteoporosis y Fracturas Vertebrales: Evaluación e Importancia Clínica. *Revista Metabolismo Óseo y Mineral. Vol. 2, Núm. 2, 2004*
27. Aguilera-Barreiro Ma de los Ángeles, Guerrero-Mercado Aixa del Socorro, Méndez-Jiménez Tannia Erika, Milián-Suazo Feliciano. Efecto del calcio dietético vs el citrato de calcio sobre marcadores bioquímicos convencionales en mujeres perimenopáusicas. *Salud pública Méx. 2005 Jul; 47(4): 259-267.*

ANEXO 1:

PETRÓLEOS MEXICANOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.
Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
_____ años de edad.
Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____
En calidad de: _____

DECLARO

Que el Doctor _____; del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad me ha invitado a participar en el Proyecto de Investigación científica llamado:

“Estudio Costo-minimización entre ácido zoledrónico parenteral una vez al año y bifosfonato oral semanal en mujeres postmenopáusicas del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos. Evaluación Mayo 2008 a Mayo de 2009.”

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir se encuentran: Los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de bifosfonatos (ácido zoledrónico y alendronato) son : síntomas similares a la gripe (11.9%), fiebre (6.8%), cefalea (6.2%), náusea (1.9- 5.6%), gastritis (1%), dolor óseo (4.5%), mialgia (6.2%), artralgia (4.0%), dispepsia (2.7%) distensión abdominal (1.0-1.4%); constipación (0.8%, 1.6%); flatulencia (0.4%-1.6%); calambres musculares (0.2%-1.1%); gastritis (0.2%-1.1%), hipocalcemia (0.3-2.3%) dentro de los 9 a 11 días posterior a la administración del fármaco que suelen ser transitorios. Las reacciones alérgicas se presentar en un 0.2%, al utilizar cualquiera de los fármacos prescritos.

Los beneficios que se esperan del tratamiento de la osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas son incremento de la densidad mineral ósea, disminución del riesgo de fracturas vertebrales (70%) y de cadera (45%), disminución de las complicaciones (inmovilidad) y mortalidad secundarias a la fracturas.

Para la realización de este protocolo se realizara Historia Clínica completa, exploración física, se me tomará sangre, orina, radiografía de tórax; se me realizará densitometría ósea inicial y al año, electrocardiograma, me harán preguntas y contestaré y llenaré algunos cuestionarios por mi mismo cada vez que se me pida. Ningún otro procedimiento será realizado sin un nuevo consentimiento escrito.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.

Y en tales condiciones:

CONSIENTO PARTICIPAR

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

ANEXO 2:

HOSPITAL CENTRAL SUR DE PETRÓLEOS MEXICANOS	
HISTORIA CLÍNICA SIMPLIFICADA PROTOCOLO OSTEOPOROSIS	
SERVICIO: MEDICINA INTERNA Nombre: _____ Ficha: _____	
Grupo Control: (A) (B): Fecha Nacimiento: ___/___/___/. G. Sanguíneo: _____ Religión: _____	
Edo. Civil: _____ Riesgo de OP Encuesta España: ___pts Residencia: _____	
Escolaridad: _____ Ocupación: _____ Tel: _____ G: ___ P: ___ A: ___ C: ___	
Fracturas Familiar Directo mujer > 40 a Si: ___ No: ___ ¿Quién?: _____ ¿Sitio de Fx?: _____	
Alcoholismo: Si: ___ No: ___ No. Años ingiriendo alcohol: ___ Gr alcohol/ día: ___ Tabaquismo: Si: ___ No: ___ Índice Tabáquico: ___ paqt/año Rutina de ejercicio: Ligeramente Moderado: Intenso: Sedentaria: _____	
Ingesta de calcio: _____ mg/día (anexo 4)	
DM2: Si: ___ No: ___ Año Dx: _____ Tx: _____	
HAS: Si: ___ No: ___ Año DX: _____ Tx: _____	
Medicamentos: Litio, corticoides, heparina, anticonvulsivantes. Si: ___ No: ___ Tx: _____	
Menarca: ___ años, Menopausia: ___ años. Histerectomía: Si: ___ No: ___ Ooforectomía: Si: ___ - No: ___	
FUR: ___/___/____. Fecha último PAP: ___/___/____. TX Hormonal de reemplazo actual: Si: ___ No: ___	
Frecuencia Cardíaca ___ por min. Respiraciones ___ por min. Temp. ___°C TA: ___/___ mmHg, Peso: ___ kg, Talla metros: ___ IMC: ___ Karnofsky: (anexo 3): ___ Cintura (cm): ___ Cadera (cm): ___ Distancia entre dedos índices bilateral (cm): ___ Distancia planta del pie rodilla en cm: _____	
EXPLORACION FISICA: Anotar solo datos positivos de interés:	
* Incapacidad para levantarse de una silla sin utilizar los brazos. En ≥ 60 años agregar Katz/ Lawton y Brody	
Estudios de laboratorio: Favor de anotar fecha y resultado:	
BH y VSG:	
QS y ES:	
PFH:	
PFT y Perfil Hormonal ginecológico:	
ECG:	
Rx Columna Lumbosacra y cadera:	
Densitometría Inicial:	
Densitometría final:	
Signos radiológicos de osteoporosis: Adelgazamiento de la cortical en huesos largos. Aumento de transparencia de los cuerpos vertebrales. Disminución de la trabeculación horizontal. Aumento de la trabeculación vertical. Disminución de altura de los cuerpos vertebrales. Acuñaamiento anterior. Vértebra bicóncava. Hundimiento del platillo superior. Vértebra en "galleta"	
Elaboró: _____ Fecha de elaboración HCx: ___/___/___/. Fecha ingreso Protocolo: ___/___/___/.	
"El instante es la continuidad del tiempo, pues une el tiempo pasado con el tiempo futuro". Aristóteles. Gracias	

ANEXO 3:

Cuadro 1. *Escala de Karnofsky.*

100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
30	Invalidez severa, hospitalización indicada
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
0	Muerto

ANEXO 4:

Encuesta dietética

Calculo de ingesta de Calcio en población mexicana:

Dra. Adriana Hernández Alarcón.

Dr. Venice Chávez Valencia.

Nombre:		Edad:	Ficha
Grupo de estudio:			No. de registro interno
Fecha	Sexo:		Tel.:
¿Cuántas veces por semana come los siguientes alimentos?			
Comida	Porción promedio / Calcio	¿Cuántas porciones? Ej.: Ninguno, 1 porción por día, 2 porciones por día, 1 porción por semana, 2 porciones por semana.	
Leche			
Entera	Vaso 240ml/ 286.2mg		
Leche, semidescremada	vaso, 240 ml / 288 mg		
Leche descremada	vaso, 240 ml / 292.8 mg		
Leche Svelty lactofibras	vaso 240ml/196mg		
Yogur y crema			
Yogur (bajo en calorías, con frutas)	240ml / 210 mg		
Yogur light	240ml / 272.5 mg		
Crema	30 g / 26 mg		
Quesos			
Cheddar	30 g / 184.5 mg		
Cottage/	35 g/20.6 mg;		
Mozzarella, fresco	porción, 30 g / 210 mg		
Parmesano, fresco	porción, 30 g / 351 mg		
Chihuahua	30g/238.5mg		
Cotija	porción 30g/258mg		
Oaxaca	30g/140.7mg		
Requesón	30g/30mg		
Fresco de vaca y panela	30 g/ 205.2mg		
Chongos zamoranos	100g/203.9mg		
Petit s (Danonino)	1 pieza (90gr)/ 96.3mg		
Verduras y Leguminosas			
Brócoli, hervido	porción, 100 g / 40 mg		
Repollo (col)	100gr/400mg		
Garbanzos, hervidos	100 g / 45 mg		
Chícharos	porción, 100 g / 55.5 mg		
Lentejas	1 plato (100g)/ 75-79 mg		

Acelgas (aprox. 200-250 gr)	100g, 250mg	
Espinacas	100g, 150mg	
Lechuga	100g, 40mg	
Porro	100gr/ 43mg	
Nopal cocido	100gr/ 133mg	
Verdolaga	100gr/ 92mg	
Habas/arvejas cocidas	porción, 100 g / 53.3 mg	
Varios		
Almendras	12 unidades enteras, 26 g / 62 mg	
Castañas	6 unidades enteras, 20 g / 34 mg	
Nueces	6 nueces enteras (40 g) / 38 mg	
Cacahuates	100g/ 74mg	
Ajonjolí	100 gr/ 500mg	
Natilla hecha con leche	100 g / 138 mg	
Budín de arroz, en lata	100 g / 88 mg	
Helado de fresa, vainilla y café	100g/100mg	
Pescado, carnes, jamón y mariscos		
Sardinas en aceite, en lata	porción, 100 g / 500 mg	
Arenque, frito	porción, 100 g / 125 mg	
Salmón	porción promedio, 100g / 79 mg	
Carne (1 bistec, ¼ pollo)	30g/ 30mg	
Paté de pescado	envase pequeño, 35 g / 98 mg	
Acociles	100g/500mg	
Charales	100g/1628.4mg	
Camarón seco y salado	100g/ 615.3mg	
Jamón virginia	2 rebanadas delgadas (36g)/ 485.1mg	
Jamón ahumado, horneado, americano	2 rebanadas delgadas (36g)/ 440.8mg	
Cereales y féculas		
Pasta sola y cocida (estrellas, letras,etc)	porción, 230 g / 85 mg	
Arroz blanco	porción, 90 g / 16 mg	
Pan integral	rebanada, 30 g / 34 mg	
Cereal con almendras y pasas	1 taza/ 99.9mg	
Frutas		
Higos	4 unidades, 220 g / 120 mg	
Guayaba cruda c/ cascara	100g/ 30mg	
Toronja	100g jugo/ 25mg	
Zapote negro	100g/ 65mg	
Naranja	pelada, 160 g / 75 mg (2=100mg)	
Otros alimentos		
Tofu cocido al vapor	100 g / 227 mg	
Pizza de queso y tomate	9" - 10" de pizza, 410 g / 873 mg	

Huevo fresco blanco	1 pieza/ 44.72mg	
Lasaña	porción, 420 g / 420 mg	
Tortilla maíz	1 pieza, 6 pulgadas (30gr)/ 58.8mg	
Tortilla de maíz amarillo	1 pieza (32gr)/62.7 mg	
Tortilla de maíz negro	1 pieza (32gr)/40.0 mg	
Tamal de carne o frijol	1 pieza (182gr)/ 91.6mg	
Tamal de queso con rajas	1 pieza (182gr)/ 154.8mg	
Huazontle	100gr/150mg	
Ajo crudo	100gr/ 181 mg	
Frijoles negros, cocidos	1 taza, 120mg	
Frijol bayo	1 taza, 140mg	
Cebolla	100gr /20- 31mg	

Modificado de: Calculador de Calcio de la IOF/ Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes

Composición química de los alimentos INNSZ

ANEXO 5:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Procedimientos del estudio	Al momento de la Selección ¹	DIA 7-15	DIA 30	DIA 180	DIA 360
Consentimiento Informado ¹	X				
Historia Clínica ¹	X				
Examen físico	X				
Depuración de creatinina calculada ²		X			
Tele de tórax y radiografía de columna lumbar y cadera ³	X				
BH ⁴	X			X	
Química Sanguínea, ES, BUN, Urea, Creatinina ⁵	X			X	
Pruebas de Funcionamiento Hepático, TP y TTP, Pruebas Función Tiroidea, Perfil Hormonal (estradiol, HFS, HL, ⁶	X			X	
Densitometría ósea ⁷	X				X
Aplicación de Aclasta ® ⁸		X			
Análisis de información					Julio 2009

¹ Se tomará como día 0 del estudio el momento de firma del consentimiento informado para ingreso al estudio.

¹ Realizado por el mismo medico durante la duración del estudio.

² Calcular la depuración de creatinina (pues es criterio de eliminación una Cr sérica >1.5 o IFG <60ml/min).

³ Solicitadas al momento de la selección.

⁴ Incluye hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, recuento total de glóbulos blancos con recuento diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito)

⁵ Química sanguínea, ES, BUN, urea y creatinina al inicio del estudio y cada 6 meses.

⁶ Pruebas de funcionamiento hepático y tiroideo, perfil hormonal, TP, TTP al inicio del estudio.

⁷ Al inicio del estudio y a los 12 meses programadas.

⁸ Posterior a tener reporte de creatinina sérica e IFG calculado, Densitometría y Rx de Columna Lumbar y cadera.