



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

INCIDENCIA DE OSTEOPOROSIS EN LAS PACIENTES DEL SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS

Para obtener el título de Especialista en:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

Dr. Iván Francisco Gómez del Ángel

Dra. Imelda Hernández Marín

***PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA, ASESORA Y REVISORA DE TESIS***

Dr. Leobardo Valle Molina

***MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO***

*CIUDAD DE MÉXICO
2017*





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

“Incidencia de osteoporosis en las pacientes del servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Juárez de México”

Dr. José Manuel Conde Mercado

Titular de la unidad de Investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México

Dra. Imelda Hernández Marín

Profesora titular del curso de especialidad en Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México

Directora, asesora y revisora de tesis

Dr. Leobardo Valle Molina

Médico adscrito del servicio de Cardiología del Hospital Juárez de México

Asesor metodológico de tesis

Dr. Iván Francisco Gómez del Ángel

Residente de 6° año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México

Número de registro: HJM 0228/16-R

INDICE

1. Resumen.....	7
2. Marco teórico.....	10
3. Justificación.....	38
4. Pregunta de investigación.....	39
5. Objetivos.....	40
6. Metodología de la investigación.....	41
7. Instrumentos y procedimientos de recolección de información.....	44
8. Resultados.....	45
9. Análisis.....	47
10. Conclusión.....	49
11. Recursos.....	51
12. Cronograma de actividades.....	52
13. Bibliografía.....	53
14. Anexos.....	56

Dedicatoria

Antes que nada quisiera empezar agradeciendo a mis padres, por darme la vida, por darme una infancia llena de felicidad, por la educación y formación que con mucho esfuerzo e ímpetu lograron inculcarme, por darme unos hermanos maravillosos y darme una lección más grande de vida, que es la vida misma.

Gracias a mi mamita que siempre ha estado en los momentos precisos para darme su mano, convertir los malos momentos en momentos de reflexión, por escucharme, por amarme y consentirme siempre, te amo infinitamente.

A ti papito que me enseñaste a valorar los resultados de un gran esfuerzo, a conocer el precio de tener una gota de sudor en la frente, por ser mi amigo, por darme palabras de aliento, por prestarme tu hombro para desogarme en llanto y por ser mi ejemplo, ocupas un lugar muy especial en mi corazón.

A mis hermanos que gracias a ellos adquirí el don de la paciencia y reflexión, por compartir alegrías y tropiezos, por su confianza, y por permitirme estar en sus vidas, los amo Oscar y Omar.

A mis abuelos Pablito, Amparito, Pancho y Chefina, ustedes fueron parte esencial de mi formación en mi educación y formación, al inculcar valores tan acentuados en mis padres, los amo.

A Meche, esa gran persona, mi todo, gracias por compartir tu vida conmigo, por darme todo tu amor, por saber aguantarme y perdonar, por darme la confianza que necesitaba y no dejarme caer en momentos difíciles, por brindarme tu apoyo incondicional, y por darme el mejor tesoro que tenemos, esa luz y esperanza que es nuestro hijo Marcelo.

A Marcelo, por transformar mi vida, por darme la facilidad de dibujar una gran sonrisa todos los días en mi rostro, por llenar de amor mi corazón, por deleitar mis ojos viéndote jugar y mis oídos escuchándote decirme papá. Por que eres la razón para luchar y seguir adelante, te amo con todo mi corazón.

A mi maestra y amiga la Dra. Imelda Hernández Marín, quién nos hizo ver las dimensiones de la vida corrigiendo y fortaleciendo nuestros principios, dándonos no solo lecciones académicas sino también de vida, porque sacó a relucir nuestra mejor versión y nos demostró que los sueños se cumplen siempre y cuando luchemos por ellos

A mis compañeros que siempre estuvieron en esas duras jornadas trabajando codo a codo y apoyándonos en todo momento, por brindarme sus consejos,

por brindarme momentos inolvidables, por compartir un poco de su tiempo, de su vida y de sus logros, pero lo mas importante por brindarme su amistad, para todos ellos dedico mi estudio.

Por último agradecer a Dios por prestarme vida y por permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi vida profesional cumpliendo así mi sueño, y sobre todo por otorgarme esta familia tan hermosa que tengo.

1.- Resumen

Antecedentes. La osteoporosis es un desorden esquelético caracterizado por un compromiso en la fuerza ósea que predispone a un incremento en el riesgo de fracturas, la fuerza ósea comprende la densidad y la calidad ósea. La transición epidemiológica mundial con disminución en la mortalidad y un aumento en la esperanza de vida, además del creciente número de personas de edad avanzada ha aumentado el número de enfermedades crónicas degenerativas como la osteoporosis. Esto es importante ya que México tiene 7 años sin datos nuevos que nos informen sobre la incidencia de esta enfermedad.

Objetivo. El objetivo primario del estudio es determinar la frecuencia de osteoporosis en las pacientes menopáusicas que acuden al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México de abril del 2016 a marzo del 2017. Así como caracterizar a la paciente con osteoporosis por medio de edad, medición de índice de masa corporal y estadificación de STAW+10, además Identificar la región anatómica más frecuentemente afectada y por último identificar pacientes con densidad mineral ósea disminuida y normal.

Metodología. Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo, con una muestra de 207 pacientes (n=207) calculada mediante la fórmula de población infinita, en las cuales se midió la densidad mineral ósea por medio de densitometría ósea central realizado con un densitómetro General Electric Healthcare Lunar Prodigy 14614 certificado por la fundación internacional de osteoporosis (IOF), obteniendo puntos de corte de T-score de entre -1 y 1-2.4 para diagnóstico de densidad mineral ósea baja y T-score mayor a -2.5 para osteoporosis.

Resultados. Se distribuyó la población por 3 grupos etarios y dicha distribución fue homogénea. Los grupos fueron divididos en pacientes de 50 a 59 años de 60 a 69 años y mayores de 70, cada uno representando alrededor del 30% de la muestra. Esta relación de edad se describió también con base a los estadios reproductivos, recalando que las pacientes incluidas en el estudio se

mantendrán en los estadios reproductivos relacionados con la menopausia. Dentro de esta clasificación el grupo con mayor representación fue el clasificado como +2 o posmenopausia tardía correlacionándose con lo descrito en la literatura en el que la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que presentan osteoporosis se encuentran en los estadios más avanzados. La muestra fue además dividida por Índice de masa corporal (IMC) con el objetivo de clasificar a las pacientes por peso, dicha división tuvo una representación de Bajo peso en 2%, peso normal 29%, sobrepeso 49% y obesidad 20%. Cumpliendo con el objetivo principal del estudio la incidencia de osteoporosis registrada durante el periodo designado en nuestro servicio en las 207 mujeres posmenopáusicas incluidas en el estudio, fue del 30% en total (62 pacientes), de las cuales en 25% (52 pacientes) estaba afectado el segmento lumbar y un 5% (10 pacientes) presentaron osteoporosis de cadera. Un menor grado de déficit mineral óseo se manifestó en un 45% (92 pacientes) en ambas regiones. Como se mencionó con anterioridad se registró una incidencia de osteoporosis del 30%, dato que adquiere relevancia en nuestro medio ya que las últimas prevalencias reportadas en nuestro país son del 16% en mujeres, y en este estudio la incidencia se eleva casi al doble. La afección más severa en la densidad mineral ósea se observó en los estadios más tardíos de la postmenopausia. En este estudio se puede apreciar también la relación que existe entre osteoporosis y las alteraciones en los estados nutricionales, ya que la mayor parte de las pacientes con osteoporosis presentan sobrepeso, así como un gran grupo de ellas presenta obesidad.

Conclusión. La osteoporosis sigue siendo un problema de salud pública en nuestro país, causando grandes pérdidas económicas en sistemas de salud debido a las facturas por fragilidad y aumentando la morbimortalidad en pacientes postmenopáusicas. Desde el 2009 se ha reportado una prevalencia de osteoporosis del 16% y de densidad mineral ósea baja de 43% en pacientes postmenopáusicas en nuestro país. El presente estudio ha arrojado resultados que revelan un aumento en la incidencia esta enfermedad en casi el doble, situación que no se había visto en los últimos años. Así pues se encontró que

el grupo etáreo más afectado se encuentra entre los 60 y 69 años, posteriormente el grupo mayor de 70 años y por último el de 50 a 59 años, sin embargo en este último grupo se encuentran afectados 15 pacientes, por lo que tal vez una buena estrategia de tamizaje de esta enfermedad sería bajar el límite de edad para la realización de densitometría ósea central a los 50 años al menos en nuestra población. En cuanto a los estadios de la menopausia como era de esperarse por la fisiopatología de la osteoporosis secundaria al hipoestrogenismo el estadio STRAW +2 (postmenopausia tardía) fue el más frecuente presentándose hasta en un 70% de las pacientes. Se observó también en este estudio una relación entre las pacientes con osteoporosis y las que se encuentran con sobrepeso. El segmento lumbar fue el más afectado por osteoporosis y en cuanto a densidad mineral ósea disminuida no hubo diferencia ya que segmento lumbar y cadera fueron afectadas por igual.

1.- Marco teórico

Introducción.

La osteoporosis se define como un desorden esquelético caracterizado por un compromiso en la fuerza ósea que predispone a un incremento en el riesgo de fracturas, la fuerza ósea comprende la densidad y la calidad ósea.¹ Esta es una enfermedad grave a nivel internacional, reconocida en países desarrollados, donde su impacto ha sido comparado con otras enfermedades crónicas. La osteoporosis y sus relacionadas fracturas por fragilidad, principalmente las de cadera y columna, han sido reportadas con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, así como en costos sociales comparados con el cáncer de mama y cáncer de próstata.²

La organización mundial de la salud define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea de 2.5 desviaciones estándar inferior a la de un joven adulto (T-score inferior a -2.5). Las fracturas relacionadas con osteoporosis pueden causar morbilidad y discapacidad significativa, reducción de la calidad de vida e incluso en casos severos conducir a la muerte, cuando se producen fracturas de cadera secundarias a osteoporosis 20-30% de los pacientes mueren dentro de un año, además 40% de los pacientes son incapaces de caminar de manera independiente y el 60% tienen dificultados con actividades cotidianas después del año de la fractura de cadera.³

La osteoporosis es una entidad prevenible y tratable, sin embargo la falta de signos clínicos previos a la aparición de fracturas, conlleva a que muchos pacientes no sean diagnosticados en fases tempranas y de esta manera poder

ser tratados de forma precoz y efectiva. De esta manera, en algunos estudios se ha comprobado que el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de osteoporosis.⁴ Por lo tanto la importancia de esta enfermedad radica en conocer su fisiopatología, así como sus factores de riesgo para prevenir y proporcionar un manejo oportuno a los pacientes.

Epidemiología.

Actualmente México se enfrenta a una transición epidemiológica con un creciente número de personas de edad avanzada, una disminución en la mortalidad y un aumento en la esperanza de vida, a cual ha aumentado casi 39 años en promedio durante las últimas 7 décadas (de 36.2 a 75 años de edad), actualmente la población mayor a 50 años es de 19 millones y se estima que para el 2050 se incremente a 55 millones.⁵ Este incremento en la esperanza de vida trae consigo un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas tal como es el caso de la osteoporosis.

En el 2010 en el estudio de osteoporosis vertebral de américa latina (LAVOS) participaron 807 hombres y mujeres mexicanos, en los cuales se realizaron densitometrías óseas en columna y fémur. La osteoporosis fue diagnosticada en columna lumbar en 9% y 17% de hombres y mujeres respectivamente y en cadera 6% en hombres y 16% en mujeres⁶, este es el estudio de prevalencia más reciente que se ha realizado en población mexicana.

Fisiología y estructura ósea.

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado que se encuentra altamente vascularizado y con rica inervación, dispuesto en laminillas de matriz osteoide calcificada. Además el tejido óseo provee al esqueleto de la estructura necesaria para funcionar como sitio de inserción y sostén de los músculos, le da rigidez al organismo para protegerlo del exterior contra traumatismos.

El hueso está formado por tres componentes:

- Componente celular (osteoblastos y osteoclastos).
- Una matriz orgánica u osteoide (90% colágeno tipo I y 10% osteocalcina).
- Componente mineral, compuesto por calcio y fosfato en forma de cristales de hidroxiapatita.

El esqueleto humano se encuentra conformado principalmente por dos tipos de hueso, el primero es el hueso cortical o compacto que integra aproximadamente 80% de todo el esqueleto, se estructura en conductos de Havers, recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. El hueso cortical se encuentra localizado principalmente en la diáfisis de los huesos largos.

El segundo tipo es el hueso trabecular o esponjoso, constituido por laminillas óseas en forma reticular que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la médula ósea, este tipo de hueso se localiza principalmente en las

vértebras, la pelvis y en las epífisis, sitios donde frecuentemente ocurren fracturas secundarias a osteoporosis, debido a que este tipo de tejido óseo es el que es sometido con mayor frecuencia a reestructuración ósea.⁷

Componente celular.

Osteoblastos. Miden aproximadamente entre 20-30 μm , derivan de células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, se encargan de la producción de sustancia osteoide a una velocidad de 2-3 μm diarios, así como de fosfatasa alcalina destinada para la mineralización con ritmo de 1-2 μm . tienen una vida media de aproximadamente de 1-10 semanas, posteriormente pueden seguir tres destinos: apoptosis, convertirse en células limitantes o de revestimiento, transformarse en osteocitos.

Osteocitos. Son las células más abundantes del hueso, miden aproximadamente 30-50 μm , derivan de los osteoblastos, están situados dentro de las lagunas óseas u osteoplasmas, ya que una vez calcificada la matriz, estos quedan atrapados dentro. Poseen una forma estrellada característica, con prolongaciones citoplasmáticas que se encuentran conectadas con otros osteocitos para asegurar el suministro de oxígeno y otros nutrientes. Los osteocitos son el estadio final de la línea osteoblástica y no son capaces de renovarse, tienen una vida media aproximada de 25 años. Se encargan de la remodelación ósea participando en la mineralización de la matriz osteoide.

Osteoclastos. Son células de 100 μm , ricas en mitocondrias y vacuolas, derivadas de células madre hematopoyéticas medulares conocidas como unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos, precursores de monocitos y macrófagos. Son las células encargadas de la resorción ósea, secretan enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, que van a originar la resorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica y mineral.⁸ Los osteoblastos son esenciales para la formación de los osteoclastos, ya que producen un factor estimulante de colonias de macrófagos necesario para la producción de células gigantes multinucleadas en los primeros pasos de la génesis de osteoclastos.⁹ La regulación de la osteoclastogénesis está mediada por la presencia de 3 efectores indispensables: la osteoprotegerina (OPG), sintetizada por osteoblastos, el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y el receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANK), todos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral, La interacción entre RANKL y su receptor RANK produce una activación de la diferenciación y de la actividad osteoclástica, aumentando la resorción, dichos efectos son inhibidos por la osteoprotegerina.¹⁰

Matriz orgánica u osteoide.

Corresponde a un tercio del peso óseo, está formada en su mayoría por colágeno en un 90% y proteínas no colágeno en un 10%. La matriz orgánica representa una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular y en la integridad y función del tejido óseo.

El colágeno que se encuentra en la matriz orgánica es principalmente colágeno tipo 1 en un 95% y el resto pertenece a colágeno tipo 5.¹¹ Dentro de las proteínas no colágeno se encuentran proteoglicanos que constituyen un 10% de las no colágeno entre estas destacan hialuronano, condroitín sulfato, biglicano y decorina. También se observan proteínas con ácido γ -carboxiglutámico como la osteocalcina y la proteína de la matriz con ácido γ -carboxiglutámico, glicoproteínas como osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéptido RGD, además están presentes proteínas provenientes del plasma principalmente albúmina y α 2-SH-glicoproteína.¹¹ Existen además factores de crecimiento que intervienen en la proliferación, diferenciación y crecimiento celular como el factor de crecimiento similar a insulina tipo I y II (IGF), el factor transformador de crecimiento β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Componente mineral.

El componente mineral corresponde aproximadamente a un 65% del peso óseo total, formado en su mayoría por calcio, posteriormente por fosfato y por último por carbonato en proporciones de 10:6:1, las proteínas con capacidad adhesiva promueven la mineralización mientras que proteoglicanos, magnesio y pirofosfato la inhiben.⁹

Metabolismo de la remodelación ósea.

La regeneración ósea está modulada por la sinergia de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores. El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento estimulantes de la resorción. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis.¹² La OPG es una proteína sintetizada por los osteoblastos que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK.¹⁰ Así pues, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo de esta manera un decremento en el número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis. Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas, que a su vez, está influido por los múltiples factores.

Los osteoclastos derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica. Para su diferenciación se necesita la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M) por los osteoblastos del estroma, también para completar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANKL por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos.¹³

Los osteocitos regularían el reclutamiento y la función de los osteoclastos induciendo la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente las funciones de los osteoblastos.

Por su parte, las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento actuarían sobre los receptores en los osteoblastos y otras células para inducir la producción del RANKL. Algunos de estos agentes inhiben la producción de la OPG por los osteoblastos, de esta manera aumenta el cociente RANKL/OPG. Bajo estas circunstancias, el RANKL restante actúa sobre los osteoclastos maduros aumentando su actividad y protegiéndoles contra la apoptosis y también sobre los precursores de los osteoclastos aumentando su fusión y maduración. Existen agentes que estimulan la resorción ósea y que regulan la expresión de RANKL u OPG y estos incluyen a la hormona paratiroidea, las interleucinas (IL) IL-1, IL-7 e IL-17; TNF α , glucocorticoides y vitamina D.¹⁴ Por lo contrario, existen varias moléculas que interfieren o inhiben la resorción ósea, y estos comprenden agentes como los estrógenos, el IFN γ , el TGF β y las interleucinas IL-4 e IL-13, que han demostrado regular el balance RANKL/OPG.¹⁵ El principal papel fisiológico del sistema RANK/RANKL/OPG está enfocado hacia la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas, en las que se produce un desequilibrio entre formación y resorción del hueso como sucede en la osteoporosis.

Factores hormonales reguladores de la remodelación ósea.

a) Hormona paratiroidea.

Producida en las glándulas paratiroideas, produce un aumento en la actividad de los osteoclastos y favorece la resorción ósea, La PTH estimula la secreción de RANKL, IGF-1 e interleucinas 6 y 11 por los osteoblastos, lo que activa la diferenciación y función osteoclástica.¹⁶

b) Calcitonina.

Se produce en las células C o parafoliculares de la glándula tiroidea, actúa inhibiendo la acción de los osteoclastos y reduciendo el número de receptores¹⁷, se le considera una hormona protectora del tejido óseo.

c) Calcitriol.

Promueve la absorción de calcio intestinal, en el hueso estimula la diferenciación de los osteoclastos y en consecuencia también la resorción ósea, facilitando que exista una mineralización adecuada.¹⁶

d) Hormona de crecimiento.

Además de producirse en los somatotropos, se secreta también en algunas otras células de la economía como en los osteoblastos, por lo tanto se cree que tiene un efecto endocrino y paracrino, esta hormona tiene dos mecanismos de acción sobre el hueso, uno directo que actúa sobre los receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, para producir un

aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina.¹⁷ Y posee un mecanismo de acción indirecto, por medio de un incremento de la síntesis de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II) por los osteoblastos, factores que favorecen su proliferación, diferenciación y acción¹².

e) Glucocorticoides.

Afectan a los osteoblastos a lo largo de su ciclo de vida, e inhibe la diferenciación de células madre en osteoblastos, estas células madres se diferencian en adipocitos disminuyendo así la reserva osteoblástica, además disminuye la producción de IGF-1¹⁷ lo que produce un decremento en la proliferación y en la actividad anabólica. En general la acción sobre los osteoblastos se resume en una disminución de la actividad anabólica, apoptosis y una disminución en la diferenciación celular hacia osteocitos con la consecuente disminución de secreción de matriz osteoide y formación de nuevo hueso. Los glucocorticoides aumentan la producción de RANKL en los osteoblastos e incrementan la vida media y la actividad osteoclástica.¹⁸

f) Hormonas sexuales.

Estrógenos. Poseen un doble efecto sobre el hueso, el primero ejerce una acción directa sobre los osteoblastos, aumentando su proliferación y diferenciación, fomentando así la formación ósea, y aumentando la producción de factor de crecimiento tumoral β (TGF β) e inhibiendo la IL-6 estímulo importante para la resorción¹⁶. De otra manera los estrógenos aumentan la

producción de OPG por los osteoblastos, la cual se encarga como se mencionó anteriormente de modular la resorción ósea. Es por eso que el hipoestrogenismo en la menopausia constituye el factor más importante en la génesis de osteoporosis en estas pacientes.¹⁷

Andrógenos. Tienen básicamente un papel anabólico, actúan estimulando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos e inhibiendo su apoptosis, dicha acción a través del estímulo del TGF β e IGF-1 así como con la inhibición de la IL-6¹².

Factores locales reguladores de la remodelación ósea.

a) Interleucinas.

Diversas interleucinas están asociadas a la diferenciación, activación y supervivencia a lo largo de la osteoclastogénesis, por ejemplo la IL-1 se encarga de activar a los osteoclastos maduros, IL-3 estimula la diferenciación de los precursores osteoclásticos o pro-osteoclastos hacia osteoclastos maduros, IL-13 y 10 inhiben la maduración de los osteoclastos. La IL-6 juega uno de los papeles más importantes ya que es la encargada de estimular los precursores hematopoyéticos y así la osteoclastogénesis, la IL-11 estimula la producción de RANKL por osteoblastos y la IL-12 y 18 inhiben el desarrollo de osteoclastos.¹⁶ Debido a las múltiples intervenciones a lo largo de la producción de la línea osteoclástica para la regularización de la misma las interleucinas tienen un rol importante en la homeostasis ósea.

b) factor de crecimiento tumoral β .

Inhibe la apoptosis de los osteoblastos, estimula la producción de OPG, e induce a la apoptosis de osteoclastos¹².

c) Interferón γ .

Tiene un potente efecto inhibitorio sobre la osteoclastogénesis y además estimula la síntesis de IL-18 que inhibe la formación de osteoclastos¹⁶.

d) Proteínas morfogenéticas óseas.

Pertencen a la familia de los TGF- β . En el tejido óseo adulto tiene como función mantener el aporte de osteoblastos, además son capaces de conseguir la transformación de tejido conjuntivo en tejido óseo, debido a esta propiedad se les conoce como osteoinductivas. Además, como una característica especial, poseen la capacidad de estimular la diferenciación de células pluripotenciales hacia diferentes líneas celulares (tejido adiposo, cartílago y hueso). Son muy abundantes en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartílago.¹⁷ Este grupo de proteínas se considera como uno de los factores más potentes de la diferenciación osteoblástica.

Fisiopatología de la osteoporosis.

El hueso es un tejido que se encuentra en destrucción y formación constante, este fenómeno se conoce como remodelación. La remodelación ósea tiene como funciones primordiales, sustituir el tejido óseo antiguo por tejido nuevo,

incrementar la resistencia esquelética a traumas, y asegurar la biodisponibilidad del componente mineral.⁴

Como se mencionó en puntos anteriores dos principales grupos celulares protagonizan el proceso de remodelación ósea, los osteoclastos, derivados de macrófagos especializados, encargados de destruir hueso, al estimular la producción de ácidos y enzimas que disuelven minerales y proteínas óseas, proceso conocido como resorción ósea y los osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso, creando una matriz proteica que consiste en su mayoría de colágeno¹⁹, la cual se calcifica con rapidez lo que da lugar a la neoformación ósea.

En la osteoporosis existe una alteración de las unidades de remodelado óseo que esta a su vez se debe en principio a dos tipos de alteraciones. Una en la que existe un balance negativo; y un aumento del número de unidades de remodelación, lo que da como resultado un estado conocido como aumento del recambio óseo.

a) Balance negativo

La pérdida ósea involutiva inicia aproximadamente entre los 35 y 40 años de edad, posiblemente secundaria a un deterioro de la función osteoblástica, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos tiende a ser menor que la cantidad absorbida por los osteoclastos.⁷ A este estadio se le conoce como de “balance negativo” y como consecuencia, se presenta una depleción de la cantidad total de masa ósea.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos por disminución de sus precursores, a una disminución de su vida media y de su actividad, así como también por disminución o ausencia de factores estimuladores de osteoblastos.⁴

b) Aumento del recambio óseo

El aumento del número de unidades de remodelación cuando existe un balance negativo supone un aumento de pérdida de masa ósea. El aumento del recambio óseo normalmente es el factor responsable de la mayor cantidad de pérdida ósea.

Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como osteoporosis de recambio alto⁴; y el más claro ejemplo de este aumento en el recambio óseo lo ejemplifica la menopausia, ya que con la depleción estrogénica que esta conlleva aumenta la actividad osteoclástica, lo que conlleva a una aceleración de la pérdida de masa ósea, siendo así el mecanismo responsable de la osteoporosis en la menopausia.

Factores de riesgo.

Los grandes costos mundiales en el manejo de pacientes con fracturas osteoporóticas, el aumento de la esperanza de vida con el consecuente incremento del riesgo de adquirir la enfermedad así como el riesgo de caídas,

ha conducido a que se desarrollen algunos estudios epidemiológicos para poder identificar factores de riesgo predisponentes. De esta manera se ha logrado clasificar estos factores como factores de riesgo para osteoporosis (definidos por la densidad mineral ósea), factores de riesgo de caídas y factores de riesgo de fracturas.

Densidad mineral ósea.

La densidad mineral ósea (DMO) es un determinante importante del riesgo de fractura, especialmente en mujeres mayores de 65 años. En general, las DMO más bajas se relacionan con un riesgo más alto de fractura. Una reducción de 1 desviación estándar en la DMO representa 10 a 12% de disminución en la DMO y un aumento en el riesgo de fractura por un factor de 1.5 a 2.6, dependiendo del tipo de fractura y la medición. La DMO y el riesgo de fractura se relacionan en forma más estrecha cuando la DMO se utiliza para predecir el riesgo de fractura en el mismo sitio. Los riesgos de fractura vertebral y de cadera aumentan 2.3 y 2.6 veces, respectivamente.²⁰

Edad.

Una vez alcanzado el pico de masa ósea a los 35 años, se inicia una pérdida gradual del 0.3% a 0.5% por año de vida, esta pérdida se acelera en mujeres alrededor de los 50 años a causa de la menopausia, período en el que la pérdida ósea anual podría ascender hasta el 5% en los primeros 5 años. Así pues existe un aumento en el riesgo de fractura de radio a los 60 años, de columna a los 70 años y de cadera a los 80 años.²¹

Raza.

Los individuos de raza caucásica y asiática presentan un riesgo mayor de desarrollar fracturas osteoporóticas que los de raza negra. Emparejados los grupos de edad y sexo se han encontrado densidades minerales óseas más bajas en la raza blanca y asiática que en la raza negra.²²

Género.

De acuerdo con la fundación internacional de osteoporosis (IOF) una de cada 3 mujeres y uno de cada 5 hombres sufrirán fracturas osteoporóticas después de los 50 años²², en general la mujer se encuentra con mayor predisposición por factores hormonales, lactancia, menor desarrollo de masa muscular y la menopausia.

Antecedente de fractura.

Es bien conocido que una fractura previa por osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas futuras. Este aumento en el riesgo de fractura puede atribuirse, en parte, a una DMO más baja en las pacientes que habían tenido fracturas. Sin embargo, cuando el aumento en el riesgo se ajusta para la DMO, el RR se ajusta sólo un poco más abajo. La razón de riesgo sólo se reduce marginalmente 10% cuando se toma en cuenta la DMO¹⁹, lo que significa que la presencia de una fractura es un poderoso marcador de una alteración en la calidad del hueso por encima y más allá de la DMO.

Factores genéticos.

El factor genético es uno de los factores con mayor influencia sobre el pico de masa ósea de la mujer. Se estima que aproximadamente 80% de la variabilidad en la DMO podría atribuirse a factores genéticos. Las hijas de mujeres con fracturas osteoporóticas tienen una densidad mineral ósea más baja de lo que se esperaría para su edad. Los familiares de primer grado de las mujeres con fracturas por osteoporosis también tienden a tener una DMO menor que quienes no tienen antecedentes familiares de osteoporosis.²¹ El antecedente de fractura en un familiar de primer grado también aumenta significativamente el riesgo de fractura.

Índice de masa corporal.

El índice de masa corporal (IMC) menor de 21 kg/m, es un factor de riesgo para una DMO baja. La delgadez también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de fractura, particularmente en mujeres mayores. El bajo peso corporal o un bajo IMC es un factor de riesgo bien documentado para fracturas futuras, mientras que un IMC alto puede ser protector¹⁹.

Hipoestrogenismo.

El hipoestrogenismo que acompaña a la menopausia, ya sea espontánea o inducida, la insuficiencia ovárica primaria, el hipogonadismo hipogonadotrópico, ejercicio excesivo, o trastornos alimentarios, pueden producir un decremento de la densidad mineral ósea, con un incremento en el riesgo de fractura. Con la menopausia se produce un aumento de la pérdida

de masa ósea por aumento de la actividad osteoclástica, disminución de la osteoprotegerina y de la actividad osteoblástica, misma que puede ser de 3-5% en los primeros tres años de menopausia, pudiendo llegar al 10% a los 7 años²².

Causas secundarias de disminución de densidad mineral ósea.

Existen diversas condiciones que por su fisiopatología se asocian a disminución de la masa ósea con incremento de riesgo de fractura (tabla 1).

Medicamentos	Trastornos genéticos	Trastornos de desequilibrio de calcio	Endocrinopatías	Trastornos gastrointestinales	Otras enfermedades
Inhibidores de aromatasas	Talasemia	Hiper calciuria	Síndrome de Cushing	Cirugía de Billroth I	Artritis reumatoide
Análogos de GnRH	Hemocromatosis	Deficiencia de vitamina D	Hipertiroidismo	Enfermedad hepática crónica	Espondilitis anquilosante
Acetato de Medroxiprogesterona de depósito	Osteogénesis imperfecta		Insuficiencia gonadal	Síndromes de malabsorción	Mieloma múltiple
Glucocorticoides por más de 3 meses			hiperparatiroidismo	Gastrectomía total	Leucemia
Altas dosis de tiroxina			Diabetes mellitus		Enfermedad renal crónica

Tabla 1. Causas secundarias de disminución de densidad mineral ósea. (Adaptado de Consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia)

Estilos de vida.

Algunos factores del estilo de vida están relacionados con una disminución de la densidad mineral ósea así como con fracturas, entre los principales se encuentran el estado nutricional deficiente o inadecuado, el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol.

Diagnóstico.

La medición de la densidad mineral ósea como piedra angular para el diagnóstico de la osteoporosis surgió desde su misma definición: Una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura ósea, con el consecuente aumento de la fragilidad y susceptibilidad a fracturas.

Esta definición implicó que la densidad mineral es un importante componente del riesgo de fractura, y, debido a que en la práctica actual no es factible medir las otras características de la fortaleza ósea, operativamente la densidad mineral ósea es el indicador más idóneo para este fin.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) en el consenso del 2010 recomienda que se mida la DMO en las siguientes poblaciones (tablas 3 y 4):

Medir DMO a las siguientes poblaciones:
• Todas las mujeres de 65 años o más, sin importar sus factores de riesgo clínico.
• Mujeres posmenopáusicas con causas médicas de pérdida ósea, sin importar la edad.
• Mujeres posmenopáusicas de 50 años o más con factores de riesgo adicional.
• Mujeres posmenopáusicas con una fractura por fragilidad.

Tabla 3. Adaptado de Consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia.

Considerarse la evaluación en mujeres mayores de 50 años cuando existen uno o más de los siguientes factores de riesgo de fractura:
• Fractura (distinta a la del cráneo, huesos faciales, tobillo, dedos de la mano y el pie) después de la menopausia.
• Delgadez (peso menor a 57.7 kg o IMC < 21 kg/m ²)
• Antecedente de fractura de cadera de uno de los padres.
• Tabaquismo actual
• Artritis reumatoide
• Ingesta de alcohol superior a dos unidades al día. (12 oz de cerveza, 4 oz vino, 1 oz licor)

Tabla 4. Adaptado de Consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia.

El diagnóstico de osteoporosis se establece con la realización de una densitometría ósea, el método utilizado como gold standard es la absorciometría radiológica de doble energía, validado como predictor del riesgo de fractura. Sin embargo, existen muchos otros factores que se deben considerar al evaluar el riesgo de fractura, para así tener los fundamentos necesarios cuando se recomiende una densitometría ósea.²³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea superiores a -1 desviación estándar con relación a la media de adultos jóvenes (T-score >-1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,4 desviaciones estándar (T-score entre -1 y -2,4); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 desviaciones estándar (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad²⁴ (Tabla 5)

Valoración	Valor de DMO
Normal	T-score >-1 desviaciones estándar
Osteopenia	T-score entre -1 y -2.4 desviaciones estándar
Osteoporosis	T-score <-2.5 desviaciones estándar

Tabla 5. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS.

Existen otras técnicas de medición de la DMO, como ultrasonidos, tomografía computarizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares de riesgo de fractura, si bien su uso está más limitado por razones técnicas, por menor reproducibilidad o por menor experiencia clínica.

Medición del riesgo de fractura.

La estimación del riesgo de fractura mejora mediante la combinación del riesgo que supone la DMO con los factores de riesgo de fractura clínicos. Por este motivo, es interesante disponer de un algoritmo capaz de integrar la contribución independiente al riesgo de fractura de la DMO con otros factores de riesgo de fractura. Desde el primer trimestre de 2008 disponemos de acceso libre y gratuito online a la herramienta FRAX® (desarrollada por Kanis y colaboradores en la Universidad de Sheffield con el patrocinio de la OMS, que calcula el riesgo absoluto de fractura en los próximos 10 años a partir de factores de riesgo clínicos y, si se dispone de ella, de la DMO.²⁵

Permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica global y de la cadera en los próximos 10 años en diferentes poblaciones, incluida la mexicana, con edades entre 40-90 años y que no reciben tratamiento para la osteoporosis. Los datos que hay que introducir de forma obligatoria son la edad, el sexo, el peso (kg) y la talla (cm) del paciente. El resto, excepto la DMO, son variables dicotómicas; en estas, si no se completan, se asume una respuesta negativa.

Estas variables son las siguientes:

- Antecedente de fractura por fragilidad en la edad adulta.
- Antecedente de fractura de la cadera en alguno de los progenitores.
- Tabaquismo activo.
- Antecedente de ingesta de glucocorticoides durante más de 3 meses en total en una dosis de 5 mg/día o superior.
- Antecedente de artritis reumatoide.
- Antecedente de osteoporosis secundaria.
- Ingesta de 3 o más unidades de alcohol al día.

La IOF recomienda tratar a pacientes con índice de FRAX® superior al 3% para fractura de cadera y para las fracturas mayores osteoporóticas mayor al 20%.

Tratamiento.

La NAMS recomienda agregar un tratamiento farmacológico contra la osteoporosis en las siguientes poblaciones:

- Todas las mujeres posmenopáusicas que han tenido una fractura vertebral o de cadera por osteoporosis.
- Todas las mujeres posmenopáusicas con valores de DMO consistentes con osteoporosis (es decir, puntuaciones T igual o menores a -2.5) en la columna lumbar, el cuello femoral o la región total de la cadera.
- Todas las mujeres posmenopáusicas con puntuaciones T de -1.0 a -2.5 y un riesgo a 10 años, con base en la calculadora FRAX®, de fractura mayor por

osteoporosis (columna, cadera, hombro o muñeca) de al menos 20% o de fractura de cadera de al menos 3%.

Para el manejo farmacológico se dispone de múltiples opciones terapéuticas como los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), bifosfonatos, anticuerpos monoclonales, hormona paratiroidea, estrógenos, a continuación se desglosan cada uno de ellos.

Manejo no farmacológico.

Calcio y Vitamina D. La ingesta de calcio y vitamina D es de suma importancia para la salud ósea, y desde hace tiempo se conoce componente importante del tratamiento. El calcio tiene acción antiresortiva débil y es además un nutriente esencial, así pues un adecuado aporte de calcio es necesaria para poder obtener una masa ósea pico y para prevención de pérdida ósea. La vitamina D es una prohormona que tiene acción esencial en la regulación fisiológica y la absorción intestinal del calcio, las dosis recomendadas de calcio y vitamina D son de 1200 mg/día y de 400-600 UI respectivamente.¹⁹

Bifosfonatos.

Inhiben la actividad de los osteoclastos acortando la vida de estos y disminuyendo así la resorción ósea, la mayoría se encuentran disponibles en presentaciones vía oral salvo el ácido zoledrónico que se encuentra en vía intravenosa. Los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales hasta 70% y la incidencia de fracturas no vertebrales que incluye a las de cadera.²⁶

Alendronato. Se encuentra en presentaciones de 5mg/día, 35 mg/semana para prevención de osteoporosis, y de 10mg/día y 70mg/semana para tratamiento de osteoporosis. El tratamiento con Alendronato en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis puede llegar a aumentar la densidad mineral ósea hasta 8.8% y 5.9% en columna y cadera respectivamente a los 3 años de uso.²⁶

Risendronato. Comercializado en presentaciones de 5mg/día, 35 mg/semana, 150mg/mes para tratamiento de osteoporosis. El risendronato puede llegar a aumentar la densidad mineral ósea hasta un 5% en mujeres con densidad mineral ósea normal. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis puede llegar a aumentar la densidad mineral ósea de un 2-4% en los primeros 3 años y hasta un 11% después de los 7 años de uso.¹⁹

Ibandronato. Se encuentra en el mercado como tabletas de 2.5mg/día, así como de 150mg/mes, así como una forma intravenosa de 3mg/3 meses. Puede llegar a aumentar la densidad mineral ósea hasta 1.9% en los primeros 2 años, y hasta 5.2% después de los 3 años.²⁶

Ácido zoledrónico.

Existe en formula inyectable de 5mg/año, debe ser administrado por personal de la salud, en un período de tiempo no menor a 15 minutos. El aumento de la densidad mineral ósea que produce en los primeros 3 años llega a ser de hasta un 6.7%, con reducción de riesgo de fracturas de hasta 70%.²⁶

Efectos adversos de los bifosfonatos.

Los efectos adversos más comunes de los bifosfonatos son los trastornos gastrointestinales como esofagitis, disfagia, úlceras gástricas, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos esofágicos que alteren el vaciamiento esofágico. El ácido zoledrónico no se ha relacionado con este efecto.

Los bifosfonatos se eliminan por vía renal, por lo que es necesario cuantificar la función renal, en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min está contraindicado su uso.²⁶

En los últimos años se ha observado una relación entre el tiempo de uso de los bifosfonatos con la presencia de fracturas atípicas, esto cuando su uso se extiende más allá de los 7 años.²⁷

Los bifosfonatos se absorben aproximadamente en un 0.5% cuando se administran por vía oral, por lo que se deben tomar con el estómago vacío y con agua, se debe evitar alimentos en los próximos 30-60 minutos.¹⁹

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos tienen un efecto agonista sobre el receptor de estrógeno en el hueso y un efecto antagonista en el receptor de estrógeno en tejido mamario, el raloxifeno tiene un efecto neutral en el útero y el bazedoxifeno tiene un efecto antagónico en el útero.

Raloxifeno. Se encuentra en dosis de 60 mg/día, tiene efectos favorables sobre la densidad mineral ósea y además disminuye el recambio óseo, puede aumentar la densidad mineral ósea en los 2 primeros años hasta un 11.6%, sin embargo se ha observado que ha disminuido hasta 30% fracturas vertebrales (no así las no vertebrales) después de 3 años de uso. El raloxifeno se ha asociado con un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa, así como al incremento de los síntomas vasomotores. Por lo que está indicado en pacientes postmenopáusicas con disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar con mínima sintomatología vasomotora, el raloxifeno está contraindicado en pacientes premenopáusicas ya que compite con los receptores de estrógenos y da como resultado una disminución en la densidad mineral ósea ya que este tiene menor efecto antiresortivo que los estrógenos.²⁸

Bazedoxifeno. Se encuentra en presentación de 20mg/día, ha mostrado ser efectivo en la reducción de fracturas vertebrales hasta un 40% en los primeros 3 años, se ha asociado a incremento de síntomas vasomotores, tromboembolia venosa, calambres, bazedoxifeno no estimula el endometrio.²⁹

Anticuerpos monoclonales anti-RANKL.

Denosumab. Es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL completamente humano, su mecanismo de acción es mediante el bloqueo del RANKL, inhibiendo de esta manera la osteoclastogénesis.

Se comercializa en dosis de 60 mg que se aplica por vía subcutánea cada 6 meses, debido a que su eliminación es por medio del sistema retículo endotelial, este se puede utilizar en pacientes nefropatas, sin embargo existe cierto riesgo de hipocalcemia en pacientes con insuficiencia renal.

El denosumab ha demostrado incrementar de una manera efectiva la densidad mineral ósea hasta en un 68% y reducir las fracturas vertebrales en 40% y no vertebrales en un 20% en los primeros 3 años de uso.²⁹ El denosumab es una muy buena opción en pacientes en los que está contraindicado el uso de bifosfonatos. Los efectos adversos son muy pocos y se relacionan con el mecanismo de aplicación como celulitis.

Ranelato de estroncio.

Se encuentra en sobres de 2 gr disueltos en un vaso de agua cada 24 horas, combina una actividad anabólica y antiresortiva. Produce un aumento de la formación y una disminución de la resorción ósea, ambos moderados, en un rango casi fisiológico, al igual que lo hace el calcio. El efecto sobre el remodelado óseo se traduce en incrementos en la masa ósea, aumento de la resistencia ósea y, como resultado final en la disminución del riesgo de fracturas. El mecanismo acción parece claramente implicar al receptor sensor de calcio (en su efecto modulador de la osteoclastogénesis) y a otros sensores de cationes (efectos en la diferente maduración de osteoblastos) que parecen ser cruciales en las vías moleculares de señalización de este fármaco. Esto llevaría a una mejor capacidad de síntesis y mineralización del hueso con un

balance positivo de cada ciclo de remodelado con un resultado final de mejoría en la resistencia ósea.³⁰

Péptidos derivados de hormona paratiroidea.

El uso intermitente de bajas dosis de análogos de hormona paratiroidea o análogos de su región N-terminal, tienen un efecto anabólico en el tejido óseo²⁸, así como en la neoformación del mismo e incrementa la fuerza y además mejora la microarquitectura del hueso.

La hormona paratiroidea estimula directamente los osteoblastos a través del receptor PTH-1 e indirectamente a través del aumento de IFG-1 lo que incrementa la génesis de osteoblastos y la función de los mismos.

Hasta el momento la FDA solo ha aprobado un derivado de la hormona paratiroidea, el Teriparatide (PTH 1-34), en dosis de 20 mg vía subcutánea diaria por un período de 24 meses, como tratamiento de osteoporosis. Teriparatide ha demostrado aumento de la densidad mineral ósea hasta un 9% y disminuyendo el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales de hasta 65% en los primeros 21 meses de uso.²⁹ Está contraindicada en enfermedades metabólicas óseas diferentes a la osteoporosis, en enfermedades malignas óseas y en pacientes con historia de radiación ósea. Una vez discontinuado su uso la densidad mineral ósea disminuye rápidamente.

2.- Justificación.

Debido al alto impacto que presenta esta enfermedad es necesario realizar de manera sistematizada estudios sobre la incidencia de las enfermedades que afectan a nuestra población hospitalaria, como es el caso de la osteoporosis, que representa un problema de salud pública importante por su carácter invalidante.

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios sistematizados, con el fin de identificar y registrar a todas aquellas pacientes menopáusicas y posmenopáusicas que estén propensas o que padezcan ya osteoporosis. La presente investigación pretende determinar incidencia de osteoporosis en un grupo de mujeres menopáusicas y posmenopáusicas de la población con el fin de conocer cuánto afecta esta enfermedad a nuestras pacientes.

El desafío consiste no solo en la identificación de pacientes en riesgo, sino en el diagnóstico precoz de la enfermedad para intervenir de manera preventiva y brindar un manejo adecuado.

3.- Pregunta de Investigación

Debido a la transición epidemiológica por la que atraviesa no solo nuestro país, sino también todo el planeta, con el consecuente aumento de la esperanza de vida a 75 años en las últimas décadas, lo cual acarrea problemas como el incremento de las enfermedades crónico degenerativas; dentro de las cuales se encuentra la osteoporosis; y al impacto socioeconómico que esta tiene sobre la población, así como la calidad de vida que sufren estas pacientes y la falta de datos clínicos que proporciona la enfermedad, es importante conocer las pacientes de nuestra población en riesgo de padecer osteoporosis, para poder realizar diagnósticos y tratamientos oportunos. Además adquiere especial relevancia conocer los nuevos casos de osteoporosis en nuestra población hospitalaria para comparar los cambios respecto a prevalencias reportadas en los últimos años en estudios como el estudio de osteoporosis vertebral de américa latina, que incluye a nuestro país. Por lo que sería importante determinar:

¿Cuál es la incidencia de osteoporosis en las pacientes del servicio de Biología de la reproducción Humana del Hospital Juárez de México?

4.- Objetivos.

Objetivo general.

- Determinar la incidencia de osteoporosis en las pacientes menopáusicas que acuden al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México de abril del 2016 a marzo del 2017.

Objetivos específicos.

- Diagnosticar a las pacientes con osteoporosis a través del cálculo de la densidad mineral ósea del segmento lumbar y cadera izquierda por medio de densitometría ósea central a las pacientes menopáusicas que acuden al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

Objetivos secundarios

- Caracterizar a la paciente con osteoporosis por medio de edad, medición de índice de masa corporal, estadificación de STAW+10.
- Identificar la región anatómica más frecuentemente afectada.
- Identificar pacientes con densidad mineral ósea disminuida y normal.

5.- Metodología de la investigación.

Diseño de la investigación.

- Prospectivo.
- Transversal.
- Observacional.
- Descriptivo

Material y métodos

Tamaño de la Muestra: El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula de población infinita ya que aún no se conoce el total de la población, por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{z^2 (p \times q)}{d^2}$$

En donde “n” corresponde al tamaño de la muestra, “z” corresponde al valor de desviación normal para un nivel de confianza de 95% que sería de 1.96.

La proporción hipotetizada en la población estudio “p”, que en este caso está representada por la prevalencia de osteoporosis en México que corresponde al 16% (0.16). Existe una constante en la fórmula “q”, cuyo valor es de 1-p. La precisión, representada por “d”, calculada para un margen de error del 5% (0.05).

- $n = (1.96)^2(0.16 \times 0.84)/(0.05)^2$
- $n = (3.816)(0.1344)/0.0025.$
- $n = 0.51631104/0.0025.$
- $n = 207.$

Se realiza el cálculo con la fórmula de población infinita teniendo como resultado un tamaño de la muestra de 206 pacientes. Los cuáles serán seleccionados al azar para realizarse densitometría ósea y de esta manera obtener la incidencia de osteoporosis en el servicio.

Criterios de selección de la muestra.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 50 años.
- Pacientes que cuenten con las 4 extremidades.
- Pacientes del sexo femenino.
- Pacientes que cuenten con densitometría ósea central.

Criterios de exclusión.

- Pacientes premenopáusicas.
- Peso mayor de 100 kg.
- Pacientes con reemplazo de cadera.
- Pacientes con falla ovárica prematura o menopausia inducida.

Definición de las variables.

Variable	Indicador	Definición
Edad.	Años.	Independiente, cuantitativa Edad en años desde la fecha de nacimiento
Escolaridad.	Grado de estudio	Independiente, cuantitativa ordinal
Ocupación.	Ocupación laboral actual.	Independiente, cuantitativa nominal Definición del empleo que actualmente realiza la persona encuestada.
Peso.	Kg.	Independiente, cuantitativa.
Altura.	cm.	Independiente, cuantitativa.
Estado nutricional.	Kg/m ² sc.	Independiente, cuantitativa.
Tabaquismo y alcoholismo.	Consumo de cigarro y alcohol.	Independiente cuantitativa.
Hipertensión arterial.	Presión arterial sistólica mayor de 130 y diastólica mayor de 85 mmHg.	Independiente cuantitativa.
Densitometría ósea central	Desviaciones estándar	Independiente cuantitativa.

6.- Instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

Se utilizó de manera individualizada la siguiente hoja de recolección de datos en cada paciente, donde se especifica nombre, edad, número de expediente, peso, talla, IMC, fecha de última menstruación, estadio de STRAW, fecha de densitometría ósea central y T-score de segmento lumbar así también como de cadera izquierda.



Hospital Juárez de México
Departamento de Biología de la Reproducción Humana
Hoja de recolección de datos para incidencia de osteoporosis



Nombre _____ Edad _____ Expediente _____

Peso. _____

Talla. _____

IMC. _____

Fecha de última menstruación _____ STRAW _____

Fecha de densitometría ósea. _____

T-score SL. _____

T-score Cl. _____

7.- Resultados.

Se realizó un estudio prospectivo transversal y descriptivo en el hospital Juárez de México en donde se incluyeron 207 pacientes dentro del periodo de marzo 2016 a febrero 2017. La distribución de los grupos etarios fue homogénea. Los grupos fueron divididos en pacientes de 50 a 59 años de 60 a 69 años y mayores de 70, cada uno representando alrededor del 30% de la muestra. (Gráfica 1)

Esta relación de edad se describió también con base a los estadios reproductivos, puntualizando que las pacientes incluidas en el estudio se mantendrán en los estadios reproductivos relacionados con la menopausia. Dentro de esta clasificación el grupo con mayor representación fue el clasificado como +2 o posmenopausia tardía correlacionándose con lo descrito en la literatura en el que la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que presentan osteoporosis se encuentran en los estadios más avanzados. (Gráfica 2)

La muestra fue además dividida por Índice de masa corporal (IMC) con el objetivo de clasificar a las pacientes por peso, dicha división tuvo una representación de Bajo peso en 2%, peso normal 29%, sobrepeso 49% y obesidad 20%. (Gráfica 3)

Cumpliendo con el objetivo principal del estudio la incidencia de osteoporosis registrada durante el periodo designado en nuestro servicio en las 207 mujeres posmenopáusicas incluidas en el estudio, fue del 30% en total (62 pacientes), de las cuales en 25% (52 pacientes) estaba afectado el segmento lumbar y un 5% (10 pacientes) presentaron osteoporosis de cadera. Un menor grado de déficit mineral óseo se manifestó en un 45% (92 pacientes) en ambas regiones. (Gráficas 4 y 5)

8.- Análisis.

Como se mencionó anteriormente, se estudiaron 207 pacientes, las cuales se separaron en 3 grupos homogéneos:

- El primero con pacientes de 50 a 59 años con un número total de 75 pacientes, de los cuales 28 pacientes presentaron disminución de la densidad mineral ósea (15 en segmento lumbar y 13 en cadera) y 17 pacientes con osteoporosis (15 segmento lumbar y 2 en cadera).
- El segundo grupo con pacientes de 60 a 69 años con un total de 65 pacientes, en los que se encontraron 30 pacientes con densidad mineral ósea baja (16 segmento lumbar y 14 cadera) y 23 pacientes con osteoporosis (22 segmento lumbar y 1 en cadera).
- El tercer grupo formado por pacientes mayores de 70 años, conformado por 67 pacientes, en los que se distribuyen 34 pacientes con densidad mineral ósea baja (15 segmento lumbar y 19 en cadera) y 22 pacientes con osteoporosis (14 segmento lumbar y 8 cadera)

En el total de los pacientes estudiados se registró una incidencia de osteoporosis del 30%, dato que adquiere relevancia en nuestro medio ya que las últimas prevalencias reportadas en nuestro país son del 17% en mujeres, y en este estudio la incidencia se eleva casi al doble. No así con la disminución de la densidad mineral ósea, la cual encontramos en 45% del total de las

pacientes estudiadas contra un 43% que se menciona en la literatura, y 25% de los pacientes resultaron sin alteraciones en la densidad mineral ósea.

(Gráfica 6)

Así pues al igual que lo reportado por la mayoría de los autores, la afección más severa en la densidad mineral ósea se observó en los estadios más tardíos de la postmenopausia. En este estudio se puede apreciar también la relación que existe entre osteoporosis y las alteraciones en los estados nutricionales, ya que la mayor parte de las pacientes con osteoporosis presentan sobrepeso, así como un gran grupo de ellas presenta obesidad.

En cuanto al sitio anatómico más afectado se registró una afección del 25% de osteoporosis en el segmento lumbar, que corresponde a 52 pacientes, y del 5% en cadera, correspondiente a 10 pacientes. Estos datos concuerdan con lo reportado por múltiples autores nacionales e internacionales donde encuentran también mayor alteración en segmento lumbar.

9.- Conclusión.

La osteoporosis sigue siendo un problema de salud pública en nuestro país, causando grandes pérdidas económicas en sistemas de salud debido a las facturas por fragilidad y aumentando la morbimortalidad en pacientes postmenopáusicas. Desde el 2009 se ha reportado una prevalencia de osteoporosis del 17% y de densidad mineral ósea baja de 43% en pacientes postmenopáusicas en nuestro país.

El presente estudio ha arrojado resultados que revelan una incidencia de osteoporosis del 30%, lo cual no se había visto en los últimos años, así como de un 45% de densidad mineral ósea baja, lo que es similar a lo reportado en la literatura nacional. Así pues se encontró que el grupo etáreo más afectado se encuentra entre los 60 y 69 años, posteriormente el grupo mayor de 70 años y por último el de 50 a 59 años, sin embargo en este último grupo se encuentran afectados 15 pacientes, por lo que tal vez una buena estrategia de tamizaje de esta enfermedad sería bajar el límite de edad para la realización de densitometría ósea central a los 50 años al menos en nuestra población. En cuanto a los estadios de la menopausia como era de esperarse por la fisiopatología de la osteoporosis secundaria al hipoestrogenismo el estadio STRAW +2 (postmenopausia tardía) fue el más frecuente presentándose hasta en un 70% de las pacientes.

Se observó también en este estudio una fuerte asociación entre las pacientes con osteoporosis y las que se encuentran con sobrepeso hasta en un 40%. El segmento lumbar fue el más afectado por osteoporosis (25%) y en cuanto a densidad mineral ósea disminuida no hubo diferencia ya que segmento lumbar y cadera fueron afectadas por igual.

Es importante que el profesional de la salud en nuestro país conozca estos datos, ya que de esta manera puede vislumbrar cuales son las pacientes que se encuentran en riesgo de padecer osteoporosis, a qué tipo de pacientes necesita hacer tamizaje para detectar esta enfermedad y de esta manera prevenir las complicaciones de la misma y el derroche económico que esta enfermedad acarrea en nuestro país.

10.- Recursos

Recursos Humanos.

- Médico residente titular de la tesis de investigación.

Recursos Materiales.

- Báscula.
- Densitómetro.
- Densitometría ósea central.

Financiamiento.

- 2 Consultas del Servicio de Biología de la Reproducción, Climaterio y menopausia: \$ 270.
- Densitometría ósea central: \$ 400.

Gastos Corrientes.

- Hojas de recolección de datos: \$5.00.
- Bolígrafos: \$5.00.

11.- Cronograma de actividades

Actividades	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016	Septiembre 2016	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017
Elección del protocolo	★												
Colección de información		★											
Elaboración del protocolo			★										
Análisis e interpretación de resultados				★	★	★	★	★	★	★	★		
Revisión final												★	
Entrega de trabajo de investigación													★

12.- Bibliografía

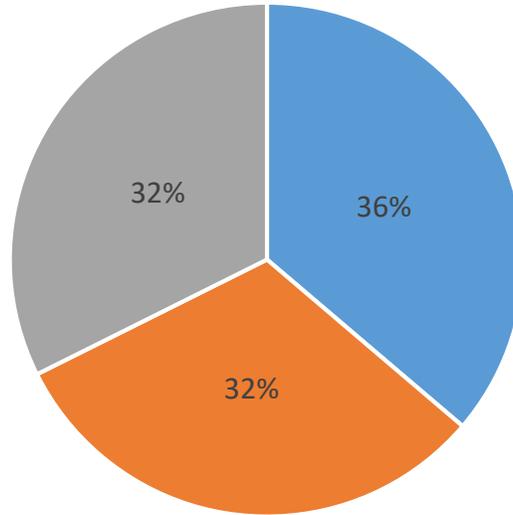
1. Mark S. Nanes, Caleb B. Kallen, Osteoporosis, *Seminars in Nuclear Medicine*, Volume 44, Issue 6, November 2014, Pages 439-450, ISSN 0001-2998.
2. Clark, P., Carlos, F., & Martínez, J. (2010). Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Archives of osteoporosis*, 5(1-2), 9-17.
3. Choi, H. S., Park, S. Y., Kim, Y. M., Kim, S. H., Kim, K. M., & Chung, Y. S. (2016). Medical treatment of severe osteoporosis including new concept of advanced severe osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2(1), 13-19.
4. Sosa Henríquez, M., & Gómez Díaz, J. (2010). La osteoporosis: Definición, importancia. fisiopatología y clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner.*, 2(5).
5. Clark, P., Carlos, F., & Martínez, J. L. V. (2010). Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Archives of osteoporosis*, 5(1-2), 9-17.
6. Clark, P., Cons-Molina, F., Deleze, M., Ragi, S., Haddock, L., Zanchetta, J. R., & Morales-Torres, J. (2009). The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporosis International*, 20(2), 275-282.
7. Cruz, J. G., Martínez, R. F., Martínez, J. G., & Soberanes, E. (2009). Osteoporosis. Conceptos básicos para la práctica diaria. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 14(3), 128-140.
8. Riancho, J. A., & Delgado-Calle, J. (2011). Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatología Clínica*, 7, 1-4.
9. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M. A., Canto Pingarrón, M. D., & Blanco Jerez, L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(1), 47-51.
10. Muñoz-Torres, M., de la Higuera López-Frías, M., & García, D. F. (2004). Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK. *Medicina clínica*, 122(2), 75-77.
11. Ferrer, Y. (2009). Matriz ósea y consolidación. *Medwave*, 9(09).
12. Neyro Bilbao, J. L., Cano Sánchez, A., & Palacios Gil-Antuñano, S. (2011). Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 3(2), 105-112.

13. Rivadeneira, F., & Mäkitie, O. (2016). Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(5), 262-281.
14. Liu, W., & Zhang, X. (2015). Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (Review). *Molecular medicine reports*, 11(5), 3212-3218.
15. Martin, T. J., & Sims, N. A. (2015). RANKL/OPG; critical role in bone physiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(2), 131-139.
16. García, R. R., Moreno, P. R., & Muñoz-Torres, M. (2008). Regulación del proceso de remodelado óseo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 17(1), 10-14.
17. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M. A., Canto Pingarrón, M. D., & Blanco Jerez, L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(2), 151-157.
18. Mitra, R. (2011). Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM&R*, 3(5), 466-471.
19. Bonnick, S. L., Harris, S. T., Kendler, D. L., McClung, M. R., & Silverman, S. L. (2010). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY*, 17(1), 25-54.
20. Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 24(1), 23-57.
21. Nachtigall, M. J., Nazem, T. G., Nachtigall, R. H., & Goldstein, S. R. (2013). Osteoporosis risk factors and early life-style modifications to decrease disease burden in women. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56(4), 650-653.
22. Aguirre, W., de la Torre Nieto, W., Jervis, R. (2015). Osteoporosis 2015 SECUAMEM, 1ª ed. Farma, Quito, p.95-107.
23. González, C. B., & Botaeio, O. C., Tserotas K. (2007) Osteoporosis posmenopáusica una revisión. *Revista médica científica* 20(1), 22-29.
24. Muñoz-Torres, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. (2010). Osteoporosis. Definición. *Epidemiología. Medicina clínica*, 70(74), 75-79.

25. Gimeno, E. J. (2009). Escalas de riesgo de osteoporosis. La herramienta FRAX®. *Revista Clínica Española*, 209, 48-54.
26. Diab, D. L., & Watts, N. B. (2012). Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 41(3), 487-506.
27. Caeiro-Rey, J. R., Etxebarria-Foronda, I., & Mesa-Ramos, M. (2011). Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 55(5), 392-404.
28. Choi, H. S., Park, S. Y., Kim, Y. M., Kim, S. H., Kim, K. M., & Chung, Y. S. (2016). Medical treatment of severe osteoporosis including new concept of advanced severe osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2(1), 13-19.
29. Daroszewska, A. (2012). Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 22(6), 162-169.
30. Cannata-Andía, J. B., Rodríguez-García, M., & Gómez-Alonso, C. (2010). Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(Supl 1), S5-S9.

13.- Anexos

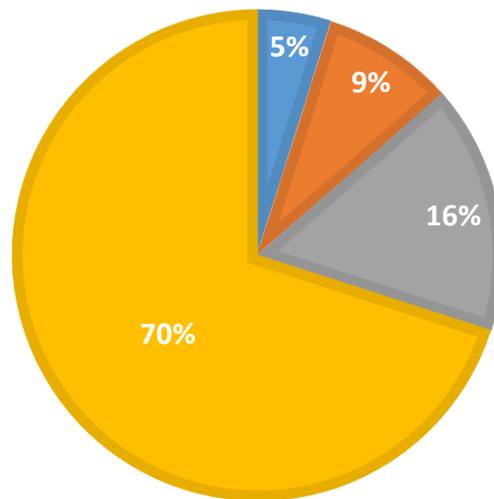
Gráfica 1. Grupos Etarios



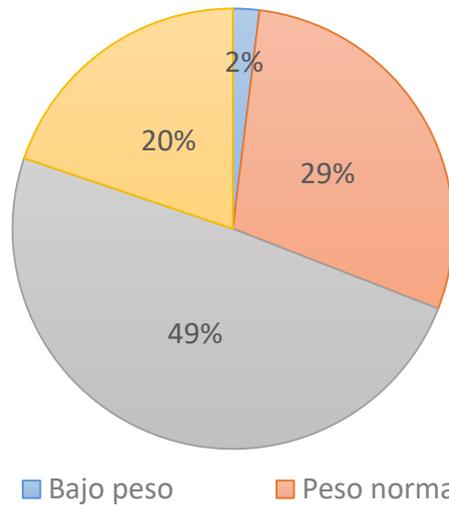
■ 50-59 años ■ 60-69 años ■ mas de 70 años

Gráfica 2. Estadios Reproductivos Straw +10

■ Straw +1A ■ Straw +1B ■ Straw +1C ■ Straw +2



Gráfica 3. Estadificación por IMC



Gráfica 4. T-score SL

