



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**CAMBIOS EN LA DENSITOMETRÍA ÓSEA DE PACIENTES
CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA A 3 AÑOS DE
TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN COMPARACIÓN
CON TRATAMIENTO A BASE DE TIAZIDAS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

JONATHAN RENE RAMIREZ MACIAS



**ASESORES:
DR. GERARDO GONZALEZ DOMINGUEZ
DRA. FABIOLA GONZALEZ ROMERO**

CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.

DR JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JONATHAN RENE RAMIREZ MACIAS

Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Número de Registro Institucional:
R-2018-3501-179**

INDICE

1.- RESUMEN	PAG 1
2.- ANTECEDENTES	PAG 5
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	PAG 11
4.- RESULTADOS	PAG 12
5.- DISCUSIÓN	PAG 18
7.-CONCLUSIONES	PAG 21
8.- BIBLIOGRAFÍA	PAG 22
9.- ANEXOS	PAG 24

1. RESUMEN

CAMBIOS EN LA DENSITOMETRÍA ÓSEA DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA A 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO A BASE DE TIAZIDAS

Introducción:

La osteoporosis condiciona una pérdida crónica de la masa ósea. Las tiazidas se han asociado a una disminución en la progresión de la osteoporosis y reducción de incidencia de fracturas. En México no hay muchos estudios que evalúen el impacto de tiazidas sobre la densidad ósea. Por lo anterior se consideró necesario evaluar su eficacia en población mexicana, y compararlos con medicamentos de primera línea.

Métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en el HE CMN La Raza. Se recabaron expedientes de pacientes con osteoporosis postmenopáusica, que contaran con densitometría ósea, con mínimo de 3 años de tratamiento (Tiazidas o Bifosfonatos). Se compararon las variaciones entre densitometrías de cada grupo buscando cambios significativos, así como se compararon dichos cambios entre ambos grupos. El análisis estadístico fué mediante "T de student" para muestras relacionadas e independientes para determinar el grado de significancia estadística con valor de p de 0.05, IC de 95%.

Resultados:

Se incluyeron 84 expedientes (42 cada grupo). En el grupo de Tiazidas DEXA inicial de -2.8, seguimiento de -2.7 mostrando mejoría estadísticamente significativa ($p=0.011$); para bifosfonatos DEXA inicial de -3.1, seguimiento de -2.9

($p=0.002$). Al comparar las modificaciones en el T Score en ambos grupos de tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.179$).

Conclusiones:

Se encontró que en ningún grupo de tratamiento se presentó pérdida de masa ósea, incluso se mostró una mejoría estadísticamente significativa. Al comparar modificaciones entre ambos grupos de tratamiento no se mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: Osteoporosis postmenopáusica, densidad mineral ósea, Bifosfonatos, tiazidas.

ABSTRACT

CHANGES IN BONE DENSITOMETRY OF PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AT 3 YEARS OF TREATMENT WITH ALENDRONATE COMPARED TO THIAZIDAS-BASED TREATMENT

Introduction:

Osteoporosis causes a chronic loss of bone mass. Thiazides have been associated with a decrease in the progression of osteoporosis and a reduction in the incidence of fractures. In Mexico there are not many studies that evaluate the impact of thiazides on bone density. Therefore, it was considered necessary to evaluate its efficacy in the Mexican population, and compare them with first-line drugs.

Methods:

A retrospective and observational study was carried out in the HE CMN La Raza. We collected records of patients with postmenopausal osteoporosis, who had bone densitometry, with a minimum of 3 years of treatment (thiazides or bisphosphonates). The variations between densitometries of each group were compared looking for significant changes, as well as those changes were compared between both groups. The statistical analysis was by "Student's T" for related and independent samples to determine the degree of statistical significance with p-value of 0.05, 95% CI.

Results:

We included 84 cases (42 each group). In the Thiazide group initial DEXA -2.8, follow-up -2.7 showing statistically significant improvement ($p = 0.011$); for bisphosphonates initial DEXA -3.1, follow-up -2.9 ($p = 0.002$). When comparing

the changes in the T Score in both treatment groups, they did not show statistically significant differences ($p = 0.179$).

Conclusions:

It was found that in any treatment group there was loss of bone mass, even a statistically significant improvement was shown. When comparing modifications between both treatment groups, no statistically significant differences were shown.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, bisphosphonates, thiazides.

2. ANTECEDENTES

La osteoporosis ha sido definida por la organización mundial de la salud (OMS) desde el año 1994 como una enfermedad sistémica caracterizada por la pérdida gradual y crónica de la masa ósea, con deterioro de la microarquitectura, todo ello conllevando a un incremento en la fragilidad ósea y aumentando la susceptibilidad a sufrir fracturas. (1)

Es una patología con un alto impacto epidemiológico a nivel mundial, con reporte cifras superiores a los 10 millones de habitantes con osteoporosis y más de 33 millones de habitantes con baja densidad mineral ósea. Altamente relacionado con la edad, se conoce que afecta en promedio al 6% de la población mayor de 50 años, pero aumenta hasta 50% entre la población mayor de 70 años. Así mismo se ha asociado a un riesgo incrementado en sufrir facturas, en promedio reportando que 1 de cada 12 personas con osteoporosis las sufrirá, mismas que a su vez aumentan la mortalidad, reportada de hasta un 20% asociada a fracturas. (2)

En México se reportan cifras similares a las internacionales, encontrándose una prevalencia de hasta el 16% de osteoporosis con una prevalencia de osteopenia de 57% en población mayor a 50 años de edad. (3,4)

De manera general se puede clasificar a la osteoporosis en primaria y secundaria. Se cataloga como primaria a aquella desarrollada en pacientes postmenopáusicas o bien relacionada con el envejecimiento y en quienes no se encuentra relación con factores o patologías subyacentes desencadenantes. Y secundarias a aquella en la que se identifican factores subyacentes desencadenantes o agravantes de la enfermedad tales como ciertas patologías de diferente índole (endócrinas, gastrometabólicas, renales, hematológicas) y fármacos diversos (Esteroides, hormonales, antidepresivos, anticonvulsivantes, diuréticos, entre otros). Se ha encontrado en diversos estudios que hasta en el

30% de las mujeres y hasta en el 50% de los hombres hay dichos factores que pueden contribuir a acelerar el proceso de pérdida de masa ósea. (5)

La osteoporosis postmenopáusica corresponde al tipo predominante de osteoporosis. En condiciones normales el estradiol suprime la producción de Interleucina 6 (IL 6) por los osteoblastos, por tanto el sustento fisiopatológico de la enfermedad reside en que al disminuir las concentraciones plasmáticas de estradiol se incrementa la producción de IL 6 y de IL 1, que a su vez, condiciona la inhibición de la Osteoprotegerina, también conocido como factor inhibidor de osteoclastogénesis, cuya función es la de unirse al RANKL (Ligando Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa B), impidiendo la activación del factor nuclear Kappa B (NF-KB), por tanto al haber disminución de osteoprotegerina se traducirá en una sobreactivación del NF-KB y consecuentemente estimulación de la proliferación de osteoclastos, con mayor destrucción y reabsorción ósea. (6)

Se ha identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y su relación con la propensión a sufrir fracturas. Se desarrolló por la OMS la escala FRAX (Fractura Risk Assessment Tool), en la cual se incorporan criterios clínicos, demográficos y radiológicos (densitometría) para determinar el riesgo de sufrir fracturas a 10 años. (7)

Para el diagnóstico se utilizan estudios de imagen, imprescindible la realización de la Densitometría ósea para la evaluación de la densidad mineral ósea (DEXA, Dual Energy X-Ray Absorptiometry), en donde basándose en el T-Score se puede determinar el grado de osteopenia u osteoporosis con el que cursa determinado paciente. Para considerar el diagnóstico se deberá tener una Densidad mineral ósea por debajo de -2.5 desviaciones estándar medidas a nivel lumbar y cuello femoral, aunque también se puede hacer diagnóstico en aquellos que han sufrido de fracturas con bajo impacto a nivel de vertebras y cadera, o en quienes cursan con osteopenia (-1 a -2.5 en T Score) y han presentado fracturas en trauma de bajo impacto a nivel de humero, pelvis o muñeca, y por último en

quienes tienen osteopenia y tienen un alto índice de FRAX que traduzca alto riesgo de fractura osteoporótica de >20% a 10 años o de cadera >3%. (8)

El tratamiento está encaminado a detener la resorción ósea mediada por osteoclastos. De los primeros fármacos introducidos y aceptados por la OMS destacan los Bifosfonatos, que mediante la inhibición de la enzima Farnesil Pirofosfato sintetasa, detienen la resorción ósea y potencian la apoptosis de osteoclastos, actualmente considerados como fármacos de primera línea. Se tienen reportes de múltiples estudios donde se ha observado una reducción de la tasa de fracturas de 25% – 70%, con un uso indicado de acuerdo a guías internacionales de 5 años con posterior pausa de tratamiento en quienes tienen riesgo moderado de fracturas, y en hasta 6-10 años en quienes tienen riesgo alto de fracturas, sin embargo como efectos adversos se ha encontrado una relación causal con aumento en la tasa de osteonecrosis mandibular, con una prevalencia de 0.001% - 0.4%, sin embargo otras series reportan que hasta el 94% de pacientes con uso prolongado de Bifosfonatos desarrolla algún grado de osteonecrosis mandibular. (9) También se ha relacionado con fracturas femorales atípicas con una incidencia de 2 casos por cada 100 mil usuarios de bifosfonatos dentro de los primeros 2 años, incrementando hasta 78 casos por cada 100 mil en los primeros 8 años de uso. Independientemente de ello, el uso de bifosfonatos está recomendado a un máximo de 6-10 años tras estabilización de la osteoporosis, con posterior indicación de pausar el tratamiento. (10)

Los bifosfonatos se han asociado a un gran número de efectos adversos relacionados con su consumo, la mayoría de ellos de índole gastrointestinal (náusea, vómito, distensión, diarrea), observados hasta en una cuarta parte de pacientes dentro de los primeros 6 meses tras el inicio, y que hasta en el 20% de ellos condiciona la suspensión e intolerancia del fármaco. (11) Dentro de las contraindicaciones para su uso se encuentran pacientes con alteraciones anatómicas y de funcionamiento esofágico que pudieran alterar el tránsito del fármaco, tales como acalasia, estenosis esofágica, dismotilidad esofágica, hernias hiatales, esofagitis por otras causas, así como antecedentes de malabsorción

intestinal, bypass gástrico, enfermedad celiaca, Crohn, fenómenos infiltrativos, contraindicados de la misma manera en pacientes en quienes no pueden permanecer de 30-60 min en sedestación posterior a la toma del fármaco, pues todos estas condicionantes exacerban la intolerancia al fármaco, incluso estudios han reportado un incremento en incidencia de cáncer esofágico en aquellos que los utilizan por más de 5 años. Otras contraindicaciones independientemente de las alteraciones gástricas son la hipersensibilidad al fármaco, hipocalcemia ya que se puede exacerbar, así como se indica su uso con precaución en pacientes con enfermedad renal con Tasa de filtración glomerular <30 ml/min. (12)

Para pacientes que persisten con riesgo incrementado de fractura tras el uso de bifosfonatos, o que no toleran la ingesta de los mismos por diferentes causas, en segunda línea se cuenta con fármacos tales como Denosumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el Receptor activador del factor nuclear Kappa B, condicionando una menor resorción ósea por los osteoclastos. Diversos estudios reportan un beneficio en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales en 68%, fracturas no vertebrales en 20% y de fémur en 40%, así como se ha notado incremento significativo de la densidad mineral ósea en hasta 21.7% a nivel lumbar y 9.2% a nivel de cadera. (13). Otros fármacos de reciente formulación tal como el Rosusumab, en estudios aleatorizados comparados con Bifosfonatos en seguimiento a más de 2 años, encontrando una tasa de reducción de fracturas vertebrales en un 48%, fractura de cadera en 38%, y otras fracturas en 19%, todas con significancia estadística; en cuanto a efectos adversos no se mostró un aumento significativamente estadístico en comparación con bifosfonatos, así como se mostraron efectos adversos similares al denosumab. Ambos fármacos tiene la ventaja de poder ser administrado por tiempo indefinido, con relativamente pocos efectos adversos reportados en comparación con bifosfonatos, pero como desventaja el alto costo y la difícil accesibilidad en países en vías de desarrollo. (14)

Otro fármaco de reciente introducción es el Teriparatide, análogo recombinante de la Paratohormona (PTH), que al ser administrada de manera

intermitente actúa de manera anabólica estimulando la producción de osteoblastos, así como inhibiendo la apoptosis de los mismo, y por consiguiente incrementando la masa ósea. Desde su introducción se han realizado diversos estudios clínicos, en donde se ha demostrado la reducción de hasta 70% del riesgo de fractura vertebral y un 38% de otras fracturas, así y de la misma manera logrando un aumento de la masa ósea de hasta 8.1%. Otros estudios han comparado la Teriparatide con Bifosfonatos, en ellos se documentó un aumento significativo en la masa ósea lumbar, mas no a nivel de cuello femoral, y con respecto a la incidencia de fracturas no se demostró beneficio alguno al no disminuir de manera significativa la incidencia de las mismas (15).

Otro grupo de fármacos relacionados con la disminución en el riesgo de fracturas, así como en la disminución en la resorción ósea son los diuréticos Tiazídicos. Mismos que desde la década de los 80s se ha observado que los pacientes con hipertensión arterial sistémica que se encontraban en tratamiento con Tiazidas, mostraban un menor índice de fracturas, así como un menor decremento en la densidad mineral ósea. Se realizaron diversos estudios entre ellos una cohorte prospectiva con 9518 pacientes en consumo crónico de tiazidas, en quienes se encontró una disminución de riesgo de fractura de cadera de hasta 40%. Otro estudio retrospectivo analizando una población de 83,728 mujeres postmenopáusicas encontrando una reducción de riesgo de fractura de cualquier tipo de hasta 0.86 (95%, CI 0.81 – 0.9), así mismo algunos de dichos estudios reportando un incremento modesto en den la densidad mineral ósea. (16)

Se han realizado estudios acerca de las modificaciones a nivel óseo secundario al uso de Tiazidas. Inicialmente se creía que al disminuir la excreción renal de calcio mediante la inhibición del cotransportador Na-Cl a nivel tubular distal, se disminuía la pérdida transtubular de dicho ión, y con ello manteniéndose mayores concentraciones del mismo a nivel plasmático, sin embargo estudios recientes han demostrado que ante la administración de tiazidas, los niveles plasmáticos de calcio y de Paratohormona se mantienen sin modificación, lo cual llevó a estudios subsecuentes en donde se intentó demostrar el efecto directo

sobre el tejido óseo. Las hipótesis iniciales se orientaron a la inhibición de osteoclastos con la inhibición en reabsorción ósea secundaria, y otras hipótesis enfocadas a la estimulación de formación de osteoblastos. (17)

Los estudios in vitro más recientes han demostrado que mediante un efecto directo a nivel óseo (con receptores no conocidos del todo) se ha logrado in vitro la inhibición de osteoclastos, e in vivo en ratas se ha demostrado la proliferación y diferenciación de osteoblastos, con formación de nódulos de mineralización, y disminuyendo diferenciación de osteoclastos. (18)

En un estudio reciente llevado a cabo en Suecia, con una población total de 57,822 pacientes, a los cuales se les dio seguimiento por 6 años (2006 – 2012) comparando pacientes con consumo de tiazidas vs pacientes sin consumo de las mismas. Encontrando una reducción de riesgo de fracturas asociadas a osteoporosis de 0.89 (95% CI 0.8 – 0.9) a 2 años de consumo. (19)

Cochrane en 2011 publicó un metaanálisis donde se analizaron 21 estudios reportándose uso de tiazidas y su relación con la densidad mineral ósea, en total se incluyeron 400mil pacientes, llegando a la conclusión que el uso de diuréticos tiazídicos se asocia con una disminución significativa del riesgo de fracturas de cadera de 0.76 (RR 0.6 – 0.89). (20)

En nuestra unidad, Centro Médico Nacional la Raza se realizó un protocolo de investigación en el año 2013 donde se evaluó el cambio en la densitometría ósea en pacientes bajo consumo de diuréticos Tiazídicos por hipercalcemia renal a 1 año de seguimiento, donde se concluyó que tras 1 año de iniciando el tratamiento no se mostró un descenso significativo en la densidad mineral ósea. (21)

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio de tipo observacional y retrospectivo donde se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de osteoporosis referidas al servicio de “Unidad Metabólica” del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, identificando pacientes con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica, que se encontraran sin tratamiento previo, que contaran con Densitometría ósea previo a tratamiento y densitometría de seguimiento, con un mínimo de 3 años de tratamiento. Se formaron 2 grupos de tratamiento (Tiazidas y Bifosfonatos). Se obtuvo un total de 198 expedientes, de los cuales 56 expedientes se eliminaron por no contar con densitometrías (ya sea inicial o de seguimiento), se eliminaron 24 por contar con otras comorbilidades (endocrinopatías, patología reumática, consumo de esteroides), y se eliminaron 34 por estar con consumo simultáneo de ambos fármacos. Quedando un total de 84 pacientes, 42 en cada grupo de tratamiento.

La variable dependiente fue la densidad mineral ósea. La independiente el consumo de fármaco.

El análisis estadístico se realizó a través de la prueba “t de student” para muestras relacionadas, se determinó la diferencia entre el T score inicial y de seguimiento para cada grupo y con la prueba “t student” para muestras independientes se estableció si existió diferencia alguna entre el grupo Tiazida y Bifosfonato para el T score inicial y el de seguimiento.

4. RESULTADOS

Se identificaron pacientes femeninos mayores de 45 años, postmenopáusicas, con diagnóstico de osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS, bajo tratamiento con Tiazidas o Bifosfonatos, atendidas en el Departamento de Medicina Interna - Unidad Metabólica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron 84 pacientes con osteoporosis postmenopáusica, que fueron tratadas con Tiazida (n=42) o Bifosfonato (n=42) por 3 años y que contaron con estudio de densitometría ósea al inicio y durante el seguimiento posterior a recibir dicho tratamiento. Se analizaron en conjunto las variables de estudio así como las generales y de confusión.

TABLA 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO GENERAL DE LOS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.

VARIABLES	TOTAL 84 (100%)
Edad (años)	66.8 (± 8.3)*
IMC (kg/m ²)	26.6 (± 4.2)*
Comorbilidades**	
DM2	4 (17.4)
HAS	14 (60.9)
Cardiopatía	1 (4.3)
EVC	1 (4.3)
Migraña	1 (4.3)
OAD	1 (4.3)
SMD	1 (4.3)
Otros fármacos***	
Metformina	3 (15.0)
Glibenclamida	1 (5.0)
Enalapril	2 (10.0)
Losartán	12 (60.0)
Pravastatina	1 (5.0)
Celecoxib	1 (5.0)
Deterioro en T score	
Presente	10 (11.9)
Ausente	74 (88.1)
Grupo	
Tiazidas	42 (50.0)
Bifosfonatos	42 (50.0)
T-score inicial (g/cm ²)	-3.0 (± 0.5)*
T-score seguimiento (g/cm ²)	-2.8 (± 0.5)*

*Media \pm desviación estándar

** (n=23)

*** (n=20)

En la tabla 1 se encuentra el análisis descriptivo que reporta las frecuencias de las variables estudiadas en la totalidad de las pacientes incluidas en el estudio. Se encontró una media de edad de 66.8 (± 8.3) años, con un rango de 50 a 92 años. Con respecto al IMC encontrado, éste contó con media de 26.6 (± 4.2) kg/m², con rango desde 18.8 kg/m² hasta 42.7 kg/m². De los 23 pacientes (27.4%) que contaron con comorbilidades, la que predominó fue HAS con 60.9%, seguida de DM2 en un 17.4%; por otro lado, únicamente 20 pacientes (23.8%) consumían otros fármacos, siendo las más frecuente el Losartán (60.0%), Metformina (15.0%) y Enalapril (10.0%). Al final del seguimiento y a pesar de contar con adecuado apego al tratamiento, un 11.9% de las pacientes contó con deterioro en el puntaje T score, sin embargo, la mayoría de los pacientes mejoró en ésta determinación, puesto que la media de T score inicial fue de -3.0 (± 0.5) g/cm² y al final del seguimiento fue de -2.8 (± 0.5) g/cm².

Con respecto a la distribución por años de pacientes diagnosticadas con osteoporosis postmenopáusicas, la mayoría perteneció al año 2015 (47.6%), seguido por el 2014 (19.0%) y 2013 (16.7%) (Figura 1).

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN POR AÑO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.

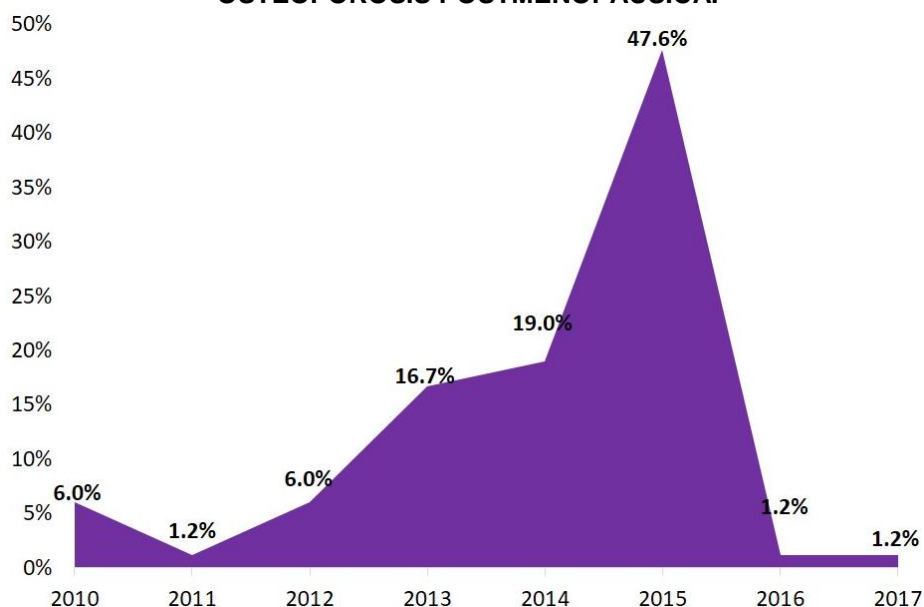


TABLA 2. COMPARACIÓN DE VARIABLES PRESENTADAS POR LAS PACIENTES DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO.

VARIABLES	TIAZIDA 42 (50.0%)	BIFOSFONATO 42 (50.0%)	p*
Edad (años)	65.0 (±6.1)Ω	68.7 (±9.7)Ω	0.041 †
IMC (k/m ²)	27.0 (±4.2)Ω	26.1 (±4.2)Ω	0.332 †
Comorbilidades**			0.333
DM2	3 (23.1)	1 (10.0)	
HAS	9 (69.2)	5 (50.0)	
Cardiopatía	0 (0.0)	1 (10.0)	
EVC	0 (0.0)	1 (10.0)	
Migraña	0 (0.0)	1 (10.0)	
OA	1 (7.7)	0 (0.0)	
SMD	0 (0.0)	1 (10.0)	
Otros fármacos***			0.677
Metformina	2 (15.4)	1 (14.3)	
Glibenclamida	1 (7.7)	0 (0.0)	
Enalapril	1 (7.7)	1 (14.3)	
Losartán	8 (61.5)	4 (57.1)	
Pravastatina	0 (0.0)	1 (14.3)	
Celecoxib	1 (7.7)	0 (0.0)	
Tratamiento			0.001
Hidroclorotiazida	42 (100.0)	0 (0.0)	
Alendronato	0 (0.0)	9 (21.4)	
Risendronato	0 (0.0)	17 (40.5)	
Ac. Zolendrónico	0 (0.0)	16 (38.1)	
Deterioro en T score			0.156£
Presente	7 (16.7)	3 (7.1)	
Ausente	35 (83.3)	39 (92.9)	

* Prueba de chi-cuadrada

** (n=23)

*** (n=20)

Ω Media ± desviación estándar

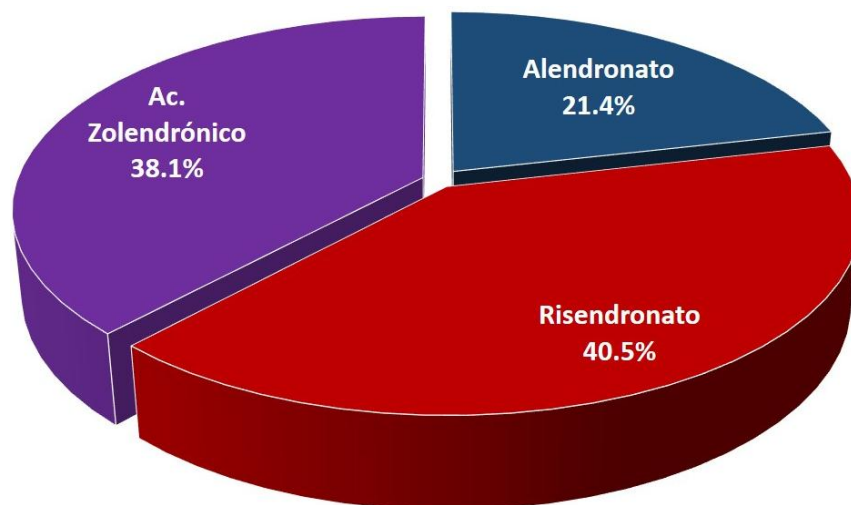
† Prueba t de student para muestras independientes

£ Prueba exacta de Fisher

Se analizó, mediante tablas de contingencia, con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas así como prueba t de student para variables cuantitativas, la diferencia de las variables generales y de confusión entre cada grupo de estudio. Se encontró que la edad fue mayor, de manera estadísticamente significativa, en el grupo Bifosfonato al compararlo con el grupo Tiazida (68.7 ± 9.7 años vs 65.0 ± 6.1 años, respectivamente, p 0.041); por el contrario, al evaluar el IMC, no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos (26.1 ± 4.2 kg/m²

vs 27.0 ± 4.2 kg/m², respectivamente, $p = 0.332$). Se encontró que las comorbilidades, uso de otros fármacos y deterioro en T score fueron similares estadísticamente entre los grupos de estudio ($p > 0.05$), sin embargo, diferencias particulares dentro de cada grupo fueron las siguientes: la comorbilidad que resultó ser más frecuente en el grupo Tiazida fue HAS (69.2%), seguido de DM2 (23.1%), mientras que en el grupo Bifosfonato sobresalió HAS (50.0%) ya que, DM2, Cardiopatía, EVC, Migraña y SMD, tuvieron todos una misma frecuencia (10.0%); tanto en el grupo Tiazida como en el Bifosfonato, los otros fármacos mayormente utilizados fueron el Losartán (61.5% y 57.1%, respectivamente), y Metformina (15.4% y 14.3%, respectivamente), sin embargo, en éste segundo grupo de igual forma se reportó el consumo de Enalapril y Pravastatina (ambos en 14.3%). Únicamente 10 pacientes, 7 del grupo Tiazida (16.7%) y 3 del grupo Bifosfonato (7.1%) contaron con deterioro en el valor T score medido durante el seguimiento a pesar de contar con adecuado tratamiento. Se encontró diferencia entre el tipo de tratamiento específico para Osteoporosis utilizado entre los grupos, resultado obvio, puesto que en el 100% de los pacientes el grupo Tiazida el fármaco empleado fue la Hidroclorotiazida y en el grupo Bifosfonato predominó la prescripción de Risendronato (40.5%), seguido de Ácido Zolendrónico (38.1%) (Figura 2).

FIGURA 2. BIFOSFONATOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICAS.



A través de la prueba t de student para muestras relacionadas se determinó la diferencia entre el T score inicial y de seguimiento para cada grupo y con la prueba t student para muestras independientes se estableció si existió diferencia alguna entre el grupo Tiazida y Bifosfonato para el T score inicial y el de seguimiento. Se encontró una mejoría estadísticamente significativa entre el T score inicial y el de seguimiento tanto para el grupo Tiazida (-2.8 ± 0.4 g/cm² vs -2.7 ± 0.4 g/cm², respectivamente, p 0.011) como para el Bifosfonato (-3.1 ± 0.5 g/cm² vs -2.9 ± 0.6 g/cm², respectivamente, p 0.002) (Figura 3). Al evaluar el T score inicial, entre el grupo Tiazida y Bifosfonato, no se encontró diferencia estadísticamente significativa (-2.8 ± 0.4 g/cm² vs -3.1 ± 0.5 g/cm², respectivamente, p 0.072) (Figura 4); en el mismo contexto, al analizar el T score de seguimiento, éste no resultó ser diferente entre ambos grupos (Tiazida -2.7 ± 0.4 g/cm² vs Bifosfonato -2.9 ± 0.6 g/cm², p 0.179) (Figura 5).

FIGURA 3. COMPARACIÓN ENTRE EL T SCORE INICIAL Y EL DE SEGUIMIENTO PARA CADA GRUPO DE ESTUDIO.

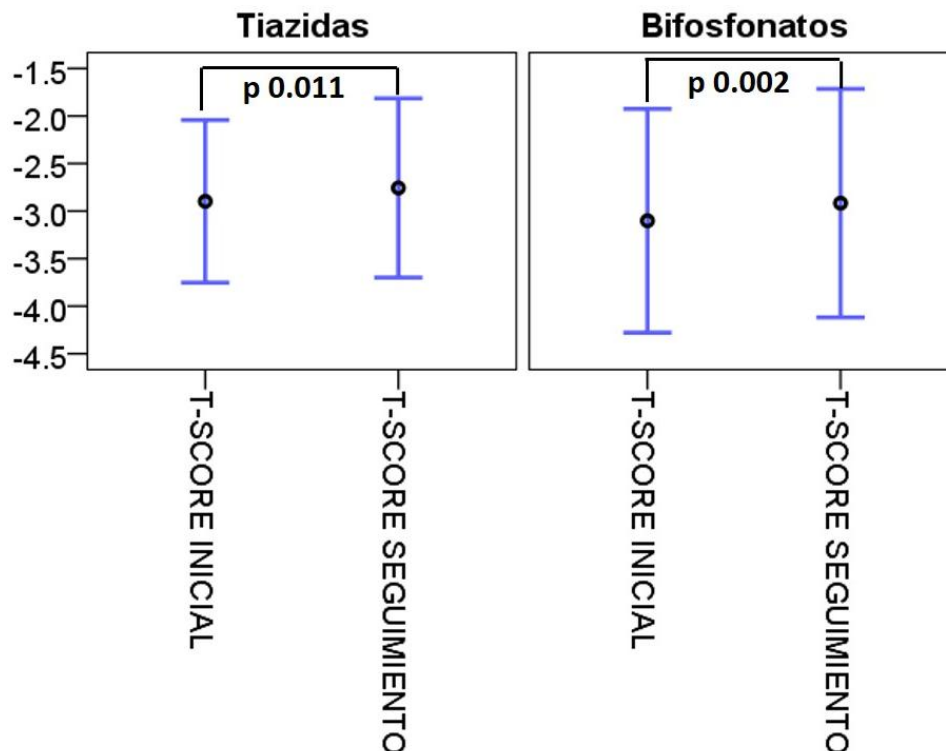


FIGURA 4. COMPARACIÓN DEL T SCORE INICIAL ENTRE CADA GRUPO DE ESTUDIO.

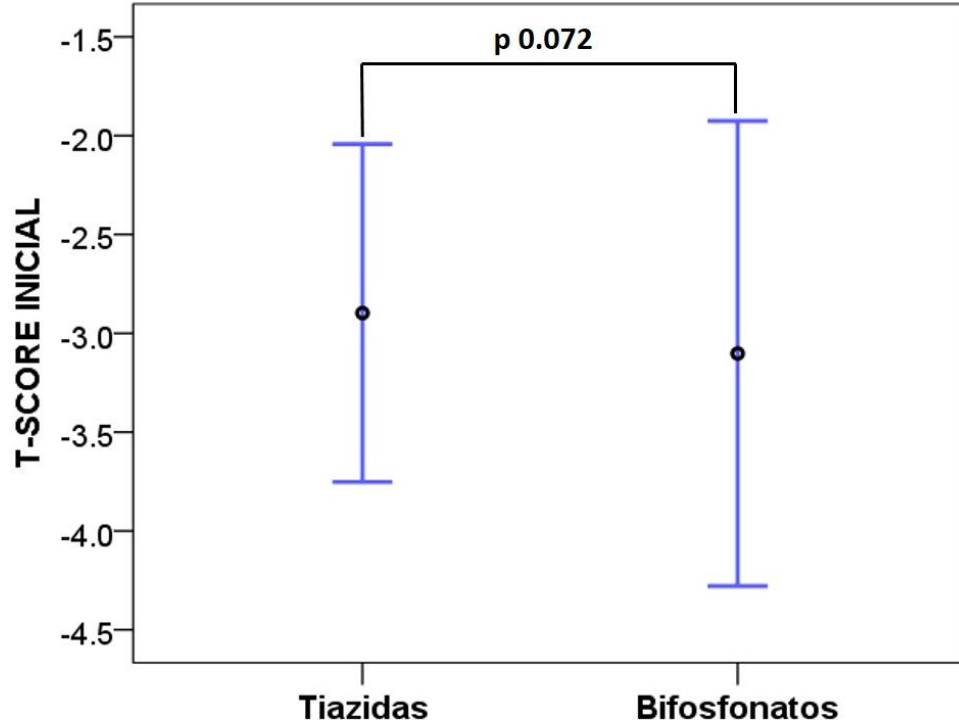


FIGURA 5. COMPARACIÓN DEL T SCORE DE SEGUIMIENTO ENTRE CADA GRUPO DE ESTUDIO.

5. DISCUSIÓN

La osteoporosis es una patología con un gran impacto epidemiológico en la salud mundial, estimando una cifras superiores a los 10 millones de pacientes, así como 33 millones de pacientes con diagnóstico de osteopenia, como antesala para la osteoporosis. Se estima una prevalencia a nivel mundial cercana al 50% en personas mayores de 70 años de edad. (2)

En México se cuenta con una epidemiología similar a la internacional, reportándose en el 16% de la población, ello condicionando un aumento significativo en el riesgo de fracturas de bajo impacto, que a su vez incrementan de manera notable la morbi-mortalidad en los pacientes que las presentan.(4)

El tratamiento de ésta enfermedad se encuentra dirigido a detener la progresión de la pérdida de la masa ósea mediada por la acción resorptiva de los osteoclastos, para ello contando con diferentes pero limitadas opciones terapéuticas.(9)

La primera línea de tratamiento actualmente recomendada es a base de bifosfonatos, fármacos ampliamente utilizados, de relativamente fácil acceso, y que han demostrado detener la progresión de la enfermedad, y con ello reducción significativa del riesgo de fracturas asociadas; sin embargo, con la limitación de que su uso está recomendado únicamente por determinados periodos de tiempos (5-10 años), así como se han asociado a un gran número de efectos adversos, que hasta en el 25% de los casos condicionan la intolerancia y suspensión del fármaco. (10, 11) Otras líneas de tratamiento aprobadas son los anticuerpos monoclonales (Denosumab y Rosusumab) y Teriparatide (análogo recombinante de la Paratohormona), que si bien tienen una efectividad demostrada y comparada en estudios de no inferioridad con los fármacos de primera línea, y que han demostrado reducción significativa del riesgo de fracturas por osteoporosis, no son de fácil acceso en nuestro medio por el alto costo, así como no se encuentran

disponibles dentro de cuadro de medicamentos a nivel institucional, por lo tanto limitando las opciones terapéutica en nuestro medio. (13-15)

Un grupo de fármacos de fácil acceso, buena tolerancia y de bajo costo, que han demostrado disminuir la progresión de la pérdida de masa ósea y por consiguiente disminuyendo la incidencia de fracturas patológicas son los diuréticos tiazídicos, mediante un efecto directo sobre a nivel óseo con inhibición de osteoclastos, proliferación de osteoblastos y formación de nódulos de mineralización. Diversos estudios han demostrado su efectividad a largo plazo, entre ellos un metaanálisis de Cochrane del año 2011 donde se analizaron 21 estudios con un total de 400mil pacientes y se concluyó una disminución en el riesgo relativo de fracturas por osteoporosis de 0.76 (RR 0.6-0.8). (17)

En nuestro estudio se evaluaron 2 grupos de pacientes, uno con tratamiento a base de bifosfonatos y otro grupo con tratamiento a base de hidrocortizida. Con controles de densitometría ósea previa al inicio de tratamiento, así como densitometría ósea de seguimiento con un mínimo de 3 años de tratamiento. El análisis estadístico demostró que en ninguno de los 2 grupos de tratamiento se mostró una progresión significativa de la pérdida de la masa ósea, por el contrario se demostró una mejoría en el estudio de densitometría en ambos grupos ($P=0.011$ en el grupo de Tiazidas y $P= 0.002$ en el grupo de bifosfonatos). Al comparar el cambio en los valores de la densitometría ósea entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P=0.179$). Resultados similares a los demuestran algunos artículos donde tras seguimiento a largo plazo en pacientes con consumo de diuréticos tiazídicos se observó disminución de la progresión de la osteoporosis. (19)

En nuestro estudio únicamente se evaluaron las variables de la densitometría ósea, pero una vez obtenido éstos resultados satisfactorios se deberán realizar estudios subsecuentes para determinar si tiene impacto clínico con una reducción en la incidencia de fracturas por osteoporosis. Tal como lo han

reportado estudios de metaanálisis donde se encontró una disminución del riesgo relativo de fractura de cadera (RR 0.7). (20)

Si bien el uso de tiazidas como tratamiento para la osteoporosis no ha sido aprobado por organismos internacionales, esto derivado de la poca evidencia científica y estudios disponibles que avalen su eficacia, así como de resultados contradictorios dentro de los mismos estudios, las tiazidas han demostrado efectividad en muchos de los reportes científicos, y se deberá de plantear la posibilidad de realizar nuevos estudios y ensayos clínicos controlados para demostrar su efectividad en esta patología, sobre todo tomando en cuenta que en países en vías de desarrollo serian una opción viable, de fácil acceso y de bajo costo. (21)

6. CONCLUSIONES.

En una población mexicana con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica, con tratamiento a base de hidroclorotiazida o bifosfonatos, se demostró que en ninguno de los 2 grupos de tratamiento con un seguimiento mínimo de 3 años hubo pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, por el contrario se encontró mejoría significativa en ambos grupos de tratamiento. Mientras que al analizar y comparar las modificaciones en los valores de la densitometría ósea entre ellos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sridevi A, Ragi V. Management of osteoporosis in women - A prevalence and interventional study. IAIM. 2016; 3(4): 140-5.
2. Cosman F, Beur J, LeBoff M et Al. Guía del Médico para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25(1):156-61.
3. Rosales E, Muñoz J, Arias R. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopausicas y su relación con factores de riesgo. Ginecol Obstet Mex 2014;82(1):223-8.
4. Reza A. Osteoporosis. Gac Med Mex. 2016;152(1):84-90.
5. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. European Jour of Endocrinol. 2015;173 (1):131–51.
6. Eastell R, O'Neill T, Hofbauer L et Al. Postmenopausal osteoporosis. Nature Reviews. 2016; 2(1): 26-32
7. Jeremiah M, Unwin B, Greenawald M. Diagnosis and Management of osteoporosis. Am Fam Phys. 2015; 92(4): 34-9
8. Kwun S, Laufgraben M, Gopalakrish G. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. The Obst and Gynaecol. 2012;14 (1):251–6.
9. Kurien J, Anuradha E, Mukunda A et Al. An Update on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. Ind Jour of Clin Prac. 2013; 24 (3) 65-73.
10. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et Al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Jounl of Bone and Min Research. 2014; 29 (1): 1-23.
11. Friedman J, Eslami M. Medical Management of Osteoporosis When Bisphosphonates Fail. Curr Transl Geriatr and Exp Gerontol Rep. 2013; 2 (1):105–12
12. Brown J, Morina S, Leslie W et Al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis Expected benefits, potential harms, and drug holidays. Can Fam Physician 2014;60(1):324-33

13. Bone H, Wagman R, Brandi M et Al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diab Endocrinol.* 2017; 2213(17):138-43.
14. Saag K, Petersen J, Brandi M et Al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N ENGL J MED.* 2017; 277(1): 1417-27.
15. Wang Y, Qin S, Ma T et Al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Medicine.* 2017;96(1):21-8
16. Ott S, LaCroix A, Scholes D et Al. Effects of three years of low-dose thiazides on mineral metabolism in healthy elderly persons. *Osteoporos Int.* 2008; 19(9): 1315-22.
17. Dvorak M, Joussineau C, Howard D et Al. Thiazide Diuretics Directly Induce Osteoblast Differentiation and Mineralized Nodule Formation by Interacting with a Sodium Chloride Co-Transporter in Bone. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (1): 2509–16
18. Young K, Kang Y, Kim M et Al. The Effects of Antihypertensive Drugs on Bone Mineral Density in Ovariectomized Mice. *J Korean Med Sci* 2013; 28(1): 1139-44
19. Bokrantz T, Ljungman C, Kahan T et Al. Thiazide diuretics and the risk of osteoporotic fractures in hypertensive patients. Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. 2015; 21 (1): 235-49.
20. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *The Cochrane Collaboration. Cochrane Library.* 2011; 10 (1): 211-28
21. Martinez P. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON TIAZIDAS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA E HIPERCALCIURIA RENAL. División de Educación en Salud Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014.

8. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL ESTUDIO: CAMBIOS EN LA DENSITOMETRÍA ÓSEA DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA A 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO A BASE DE TIAZIDAS.

PACIENTE: _____

NSS: _____

EDAD: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

COMORBILIDADES: _____

OTROS FÁRMACOS: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS: _____

TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS: HIDROCLOROTIAZIDA _____, BIFOSFONATO _____

T SCORE POR DEXA PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO: _____

T SCORE POR DEXA DE SEGUIMIENTO: _____