



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

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL DE LA MUJER

**EFFECTIVIDAD DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA  
EN PACIENTES MENOPAUSICAS EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO CON  
ALENDRONATO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A

THALIA NATALY MEZA BAUTISTA

ASESORES

DRA MARIA DE LA LUZ LINARES PEREZ

DR MAURICIO PICHARDO CUEVAS

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2022



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.



## AUTORIZACIONES

---

**DR. MANUEL CASILLAS BARRERA**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

---

**DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS**  
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DRA. MARIA DE LA LUZ LINARES PEREZ**  
ASESOR

---

**DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS**  
ASESOR

## DEDICATORIA

A mis padres quienes nunca me han dejado sola mostrándome su apoyo incondicional en todo momento, gracias a ustedes y a su esfuerzo y muchos sacrificios esto que inició como un sueño hoy se hace realidad. Gracias, los amo.

A mi hermana por su apoyo y amor incondicional en todo momento, que esto te sirva de ejemplo que todo lo que no proponemos se logra. Gracias “morrita”.

A mi esposo que con mucho amor siempre me da ánimos, todo su apoyo y no me deja sola. Gracias corazón, sigamos construyendo muchas cosas bonitas juntos.

A mi niña preciosa, Adrianita, hija mía eres mi motor para hacer las cosas.

A mis maestros muchas gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

A mis asesores gracias por su apoyo y tiempo dedicado.

## INDICE

Autorizaciones.....	II
Dedicatoria.....	III
Resumen.....	V
I. Marco teórico.....	1
a) Osteoporosis, definición y fisiopatología.....	1
b) Aspectos epidemiológicos.....	6
c) Diagnóstico.....	9
d) Tratamiento.....	11
II. Planteamiento del problema.....	16
III. Justificación.....	17
IV. Objetivos.....	18
V. Material y métodos.....	19
VI. Análisis estadístico.....	22
VII. Resultados.....	23
VIII. Discusión.....	34
IX. Conclusiones.....	36
X. Bibliografía.....	37

## RESUMEN

**Introducción:** La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el ser humano, es una enfermedad crónica y progresiva, con una mayor prevalencia en mujeres sobre todo después de la menopausia ya que es uno de los procesos patológicos que se vinculan con la edad y con la deficiencia de estrógenos. **Objetivo:** Determinar la efectividad del ácido zoledrónico sobre la densidad mineral ósea en pacientes con menopausia en comparación con el alendronato. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, realizado utilizando expedientes clínicos del servicio de Climaterio del Hospital de la Mujer en pacientes con diagnóstico de osteopenia/osteoporosis tratadas con ácido zoledrónico o alendronato durante 3 años.

**Resultados:** El estudio se realizó en un periodo comprendido del 1 de Enero de 2016 al 31 de Diciembre de 2019, en la clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer, se incluyeron 144 expedientes en total, las pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo al valor inicial en la densitometría en osteopenia u osteoporosis, siendo en su mayoría aquellas con osteoporosis con un 55.56% (n=80), y el resto con osteopenia con un 44.44% (n=64), Al comparar los valores de T score medios al inicio y posterior al tratamiento por 3 años, se observó que el ácido zoledrónico (T score inicio media de -2.49 para columna y final de -1.75 y de -2.64 en fémur y final de 1.93) presenta una reducción mayor de los niveles de T score en comparación con el alendronato (T score media inicial de 2.13 en la columna y final de -1.73, así como -2.02 en fémur al inicio y -1.64 al final del tratamiento). **Conclusiones:** Al final de este estudio observamos que las pacientes tratadas con ácido zoledrónico presentan una mejoría mayor en su valor de T score inicial comparado con el T score final en comparación con las pacientes tratadas con alendronato.

**Palabras clave:** Menopausia, osteopenia, osteoporosis, ácido zoledrónico, alendronato.

## i. MARCO TEÓRICO

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el ser humano, es una enfermedad crónica y progresiva, con una mayor prevalencia en mujeres sobre todo después de la menopausia ya que es uno de los procesos patológicos que se vinculan con la edad y con la deficiencia de estrógenos. Se estima que la osteoporosis afecta a 200 millones de personas en el mundo aproximadamente, en América Latina en 2011 había aproximadamente 597 millones de personas con osteoporosis de las cuales el 60% se encuentra repartido entre México y Brasil.<sup>1</sup> Con el cambio en la pirámide poblacional que se aproxima en los próximos años se observara un aumento en la población de edad avanzada, por lo que la osteoporosis se podría convertir en un problema de salud pública debido a su complicación mayor, las fracturas por fragilidad, ya que su impacto en la calidad de vida de quien la padece es alto y el costo para su atención también es elevado. La osteoporosis es una enfermedad prevenible con modificaciones en el estilo de vida, y lo más importante, también es una enfermedad tratable, cuyo objetivo principal es la de evitar la aparición de las fracturas por fragilidad.

### a. Osteoporosis, definición y fisiopatología

La osteoporosis es un proceso caracterizado por pérdida ósea y se define como una enfermedad esquelética difusa donde hay una disminución generalizada de la resistencia ósea y un incremento en el riesgo de fracturas por fragilidad, es debida a un descenso en la densidad mineral ósea (cantidad de tejido óseo) y en la calidad del hueso (estructura y composición del hueso). Se considera una fractura por fragilidad aquella que se produce por un traumatismo de bajo impacto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y antebrazo distal. Es considerada una enfermedad metabólica crónica y progresiva cuya prevalencia es mayor en mujeres sobre todo en la postmenopausia. Esta patología es prevenible y tratable, esto con el fin de disminuir la morbilidad relacionada con la aparición de las fracturas por fragilidad.<sup>2,3</sup>

El hueso está formado por una matriz orgánica compuesta por colágeno tipo I en un 90% y proteínas no colágeno como osteocalcina, osteopontina, osteonectina, sialoproteínas y proteoglicanos que representan el 10% restante de la matriz orgánica; el otro componente del hueso es la matriz inorgánica constituida de cristales de hidroxapatita y fosfato de calcio amorfo que se unen a las fibras de colágeno lo que le proporciona al hueso sus características de rigidez, flexibilidad y resistencia.<sup>4,5</sup>

La fuerza del hueso depende de tres células: los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos, las cuales a su vez dependen de moderadores del metabolismo óseo como son los estrógenos, testosterona, vitamina D, calcio, paratohormona y las hormonas tiroideas.<sup>6</sup>

Las células formadoras de hueso son los osteoblastos que se diferencian de células madre mesenquimales; estas células se encargan de sintetizar la matriz orgánica del hueso y también juegan un papel importante en la mineralización. Su vida media es de 3 meses y posteriormente se convierten en células inactivas que forman capas o láminas y pueden seguir dos caminos: diferenciarse en osteocitos o sufrir apoptosis.

Los osteoclastos derivan de progenitores hematopoyéticos y se encargan de la resorción ósea mediante la producción de iones de hidrógeno que ocasiona acidificación y digestión proteolítica por enzimas como catepsinas y colagenasas.

Los osteocitos son las células que más abundan, derivan de osteoblastos senescentes y actúan como sensores del esqueleto ya que dependiendo de la demanda estructural y mecánica del mismo determinan en dónde y cuándo debe hacerse remodelación ósea.<sup>7,8</sup>

Para que el balance entre la formación y la resorción del hueso se mantenga se produce la osteoprotegerina o factor de inhibición de los osteoclastos, cuya función es la inhibición de la maduración de los osteoclastos y su activación ya que se une al ligando RANKL, lo que impide que se una a su receptor.<sup>9</sup>

El remodelado óseo es el término con el que se refiere al fenómeno de renovación a que está sometido el hueso, éste se lleva a cabo de forma simultánea en unidades delimitadas dispersas en todo el esqueleto conocidas como unidad de remodelado óseo. Estas unidades de remodelado están formadas por osteoclastos, osteoblastos, un aporte vascular y nervioso, así como la presencia de tejido conectivo; su vida media es de 6 meses y se calcula que puede llegar a haber hasta 1.5 millones de estas unidades activas, llevando a cabo el proceso de remodelado óseo.<sup>10</sup>

Las funciones del remodelo óseo son:

- Sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo para poder adaptar el hueso a las necesidades mecánicas de cada momento de la vida.

- Mantiene la masa ósea y confiere al esqueleto su capacidad de adaptación funcional.
- Contribuye a la homeostasis mineral del calcio y del fosforo.<sup>11</sup>

La remodelación ósea comienza con la degradación de hueso a través de la acción de los osteoclastos, luego comienza el proceso de formación ósea con síntesis de matriz extracelular ósea, en el sitio de excavación, mediante la acción de los osteoblastos.

En el proceso de remodelación ósea se observan 4 fases: activación, resorción, inversión y formación:

En la fase de activación se reclutan osteoclastos que llevaran a cabo la resorción ósea y al mismo tiempo se activan osteoblastos que se encargaran de la formación del nuevo hueso. Entre los factores que pueden dar inicio la formación de osteoclastos se encuentra la hormona paratiroidea, las prostaglandinas y las interleucinas 1 y 6; éstos estimulan la formación de osteoclastos aumentando la expresión del ligando RANKL en la superficie del estroma de la médula ósea, el cual al unirse al receptor RANK induce la diferenciación de los osteoclastos<sup>12</sup>

En la fase de resorción se inicia el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, los cuales proliferan, se diferencian y se fusionan formando los osteoclastos maduros. Para que los osteoclastos comiencen su función las células que se encuentran recubriendo el hueso (osteoblastos de revestimiento) deben retraerse y dejar huecos entre ellos; una vez que los osteoclastos establecen contacto con la matriz ósea se polarizan y la zona de su membrana donde se realiza dicho contacto adopta una formación "rugosa", alrededor de dicha zona se desarrolla un anillo que sella el espacio entre la matriz ósea y la zona "rugosa", los osteoclastos segregan en el espacio sellado protones y enzimas proteolíticas (como la catepsina K), la acidificación consecuente produce un fenómeno de desmineralización y después la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas. Esta fase finaliza con la apoptosis de los osteoclastos.<sup>13</sup>

La fase de inversión se observa a medida que disminuyen los osteoclastos con aumento en el número de los osteoblastos que son los encargados de la formación del nuevo hueso.<sup>14</sup>

En la fase de formación los osteoblastos depositan hueso nuevo que queda organizado en forma de láminas, el cual en un inicio no está mineralizado (hueso osteoide), aproximadamente una semana después de la formación de la matriz ósea se inicia la mineralización con el depósito de cristales de hidroxapatita de la profundidad a la superficie de las láminas de hueso formado. Aproximadamente la mitad de los osteoblastos mueren por apoptosis y la otra mitad se transforma en osteoblastos de superficie o se transforman en osteocitos, los cuales se mantiene en contacto con la superficie ósea por prolongaciones citoplasmáticas, mediante las cuales detectan cambios en el tejido circundante, lo que hace que se inicie el proceso de remodelado óseo. La resorción ósea se lleva a cabo por tres o cuatro semanas y la formación de hueso toma de tres a cuatro meses.<sup>15</sup>

Manolagas et. al (2010) refiere que este mecanismo está regulado con la activación de los osteoclastos y el acoplamiento de los osteoblastos a los osteoclastos; dicha activación marca la velocidad del remodelado óseo.

Existen varios mecanismos a través de los cuales está regulada la resorción ósea:

1. Sistema osteoprotegerina (OPG)-RANKL: la expresión coordinada entre OPG y el sistema RANKL regula la resorción de manera positiva y negativa controlando la activación del sistema RANK en los osteoclastos.
2. Mecanismos intercelulares que permiten sincronizar sus acciones, difundir señales autocrinas y coordinar respuestas a estímulos hormonales.
3. Presencia de integrinas para el proceso de osteogénesis, la transmisión de estímulos mecánicos entre osteoblastos y osteocitos, así como en la regulación de la apoptosis de los osteoclastos mediado por los bifosfonatos.
4. Factores mecánicos en donde el osteocito actúa como sensor, enviando órdenes a los osteoblastos de recubrimiento, que se retraerán y dejarán descubierto la superficie ósea a donde posteriormente se unirán los osteoclastos.
5. Factores humorales como las hormonas calciotropas (paratohormona, calcitriol y calcitonina) y otras hormonas como hormonas sexuales (estrógenos y testosterona), hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormona del crecimiento y la leptina.<sup>16, 17, 18</sup>

El sistema mejor conocido es el OPG-RANKL, la osteoprotegerina, fue la primera que se descubrió, es una proteína con una actividad muy potente para inhibir la osteoclastogénesis, posteriormente se descubre el RANKL que es un ligando transmembrana expresado en los osteoblastos y por último el RANK el receptor presente en las células hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos a donde se une RANKL. En el microambiente óseo la unión del RANKL con su receptor RANK estimula la diferenciación, activación, fusión y la supervivencia de los osteoclastos, obteniendo como respuesta la resorción ósea. Por otro lado la osteoprotegerina impide la unión de este ligando con su receptor, por lo tanto su efecto para la resorción ósea es el opuesto. El balance existente entre OPG y RANKL es el principal factor determinante del número y actividad de los osteoclastos. (Figura 1).

La expresión del sistema RANKL está modulado de forma endocrina y por factores locales; dentro de los factores locales se encuentran hormonas (paratohormona, interleucina 1, interleucina 6, factor de crecimiento tumoral y la prostaglandina E2 (PGE2)).<sup>19, 20.</sup>

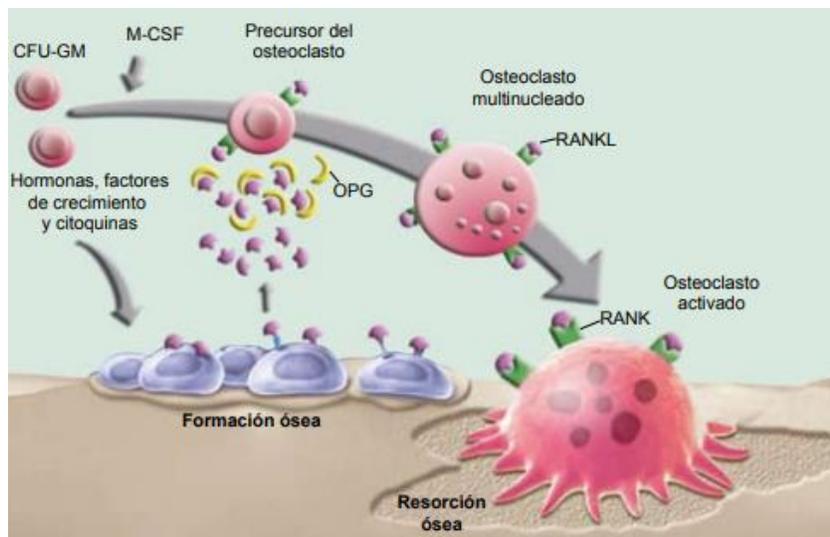


Figura 1. Molina-Restrepo JF, González-Naranjo LA. Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. Medicina & Laboratorio 2010; 16: 111-140.

### *b. Aspectos epidemiológicos*

La osteoporosis es reconocida desde tiempos de Hipócrates, afecta a una de cada 4 mujeres y a uno de cada 8 varones a partir de los 50 años, con un aumento significativo de su incidencia en las mujeres después de la menopausia, a tal punto que hoy se estima es la enfermedad crónica con mayor prevalencia en las mujeres a partir de los 65 años de edad; con los criterios de la Organización Mundial de la Salud se estima que aproximadamente el 54% de las mujeres de raza blanca en Estados Unidos de Norteamérica, en la postmenopausia padecen osteopenia y un 30% padecen osteoporosis. La prevalencia que se observa por grupo de edad es 15% para mujeres de entre 50 y 59 años, 22% para 60 a 69 años, 22% para la edad de 70 a 79 años y una prevalencia del 80% para las mujeres mayores de 80 años.<sup>21</sup>

En un estudio realizado en 2009 por Clarck y cols; encontraron que en mujeres mayores de 50 años la densidad mineral ósea de cadera y fémur eran respectivamente 41% normal, 42 y 43% respectivamente para osteopenia y 17 y 16% para osteoporosis

En México no se cuenta con información epidemiológica precisa de la prevalencia de la osteoporosis; sin embargo se estima que 24.5 millones de personas están en riesgo o ya padecen osteoporosis. Para el 2008 la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral y la Fundación Internacional de Osteoporosis estiman que aproximadamente 20% de las mujeres mexicanas mayores de 50 años han sufrido fracturas vertebrales que se atribuyen a la desmineralización ósea y su tasa aumenta exponencialmente con la edad. La relación por género es de 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 8 hombres mayores de 50 años están en riesgo de padecer alteraciones en la Densidad mineral ósea (DMO). La población mayor de 60 años de edad que amerita prevención o tratamiento de la osteoporosis es alrededor de 3.5 millones, otros 6.7 millones entre 35 y 60 años de edad sufren algún grado de osteopenia y 15 millones de personas llegaron a esa edad con alguna disminución en la DMO. Por lo tanto, la población que podría requerir alguna intervención terapéutica por osteoporosis es alrededor de 24.5 millones, de las cuales aproximadamente el 18% radica en la Ciudad de México, lo que implica la puesta en marcha de programas de diagnóstico, prevención y tratamientos oportunos.<sup>22</sup>

En la literatura están descritos múltiples factores de riesgo para osteoporosis, de algunos de ellos se tiene demostrada plenamente su influencia sobre la osteoporosis como la edad, el sexo y la etnia. Hay factores de riesgo que no son modificables como la edad de la primera menstruación o el antecedente familiar de osteoporosis. Por el otro lado hay

factores que si se pueden modificar como son el uso de ciertos fármacos y presencia de enfermedades que influyen en el metabolismo mineral.

Hay estudios epidemiológicos que demuestran que la presencia de antecedentes maternos de fractura se relaciona con un mayor riesgo de fractura en las hijas, la influencia genética determina un menor pico de masa ósea, genes como el del receptor para la vitamina D se han visto implicados para que esto ocurra.

Dentro de los factores nutricionales se encuentran la ingesta de calcio y vitamina D, por lo tanto el consumo de leche en la adolescencia se relaciona con la densidad ósea en la edad adulta y una ingesta de lácteos durante toda la vida disminuye la incidencia de osteoporosis. Además es necesario mantener un nivel adecuado de vitamina D para evitar la presencia de hipoparatiroidismo secundario y osteoporosis, así como niveles normales de vitamina K, vitamina C (que influye en el metabolismo del colágeno).<sup>23</sup>

A nivel mundial se identifica al tabaco como un factor de riesgo para padecer osteoporosis, el ser fumador activo representa un riesgo relativo de fracturas por osteoporosis de 1.13. Por otro lado la asociación entre alcoholismo y osteoporosis no se ha establecido.

El factor de riesgo más importante para la presencia de fracturas por fragilidad es el antecedente personal de fracturas ya que aumenta el riesgo al doble, para el caso de fracturas vertebrales el riesgo se eleva 5 veces.<sup>24, 25</sup>

La osteoporosis suele ocurrir después de la menopausia o como parte de procesos vinculados con la edad ya que la deficiencia de estrógenos es el factor de riesgo más importante para desarrollar osteoporosis, dicho mecanismo ha sido apoyado por diversos estudios que demostraron que la administración de estrógenos prevenía la pérdida de masa ósea secundaria a ooforectomía en mujeres perimenopáusicas. La fase de pérdida ósea acelerada en la mujer inicia con la menopausia que a su vez se relaciona con el cese de la función ovárica. El cese de la función ovárica y por ende la disminución de estrógenos ocasiona un desequilibrio en el remodelado óseo donde se observa un predominio de la resorción ósea, por la elevación de diversas citosinas que la favorecen, lo que a su vez lleva a un balance óseo negativo.<sup>26</sup>

El efecto de los estrógenos sobre las células está mediado por dos receptores presentes en los osteoblastos y los osteoclastos en su núcleo y citoplasma: el receptor alfa presente en ambas células y el receptor beta presente únicamente en los osteoblastos. Los estrógenos inhiben el desarrollo de los osteoclastos y favorecen su apoptosis estimulando la producción de TGF  $\beta$  por los osteoblastos, y también favorecen la producción de osteoprotegerina, además inhiben la producción de interleucina 6, que es la principal citosina que estimula la resorción ósea y previenen la apoptosis de los osteoblastos. Además el déficit de estrógenos aumenta la apoptosis de los osteocitos que altera la función mecanosensora del sistema canalicular de reparación ósea que contribuye al aumento de la fragilidad ósea.<sup>27, 28</sup>

Así mismo se ha observado que la presencia de una resorción ósea exagerada resulta en hipercalciuria que tiene como consecuencia una disminución en la secreción de paratohormona y a la producción de vitamina D, disminuyendo la absorción de calcio de la dieta y aumenta la secreción urinaria del mismo.<sup>29</sup>

La patogénesis de la osteoporosis es compleja ya que hay participación de factores genéticos, hormonas, citosinas inflamatorias, el sistema inmune, factores de crecimiento y desordenes de colágeno.

Durante la infancia y la adolescencia la formación de hueso excede el remodelado óseo lo que tiene como resultado una ganancia neta de masa ósea, posteriormente la tasa de formación y resorción ósea se mantienen en equilibrio el cual se pierde cuando la mujer llega a la menopausia. En los 5 a 10 años inmediatos a la menopausia se inicia una fase acelerada de pérdida ósea, que es seguida por una fase más lenta pero continua que es favorecida por la disminución de los estrógenos.<sup>30</sup>

Lane (2006) refiere que además de la deficiencia de esteroides sexuales y el proceso de envejecimiento, la pérdida de masa ósea se acentúa con otras condiciones como la ingesta de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el reemplazo hormonal exagerado de hormona tiroidea, el alcoholismo, la inmovilización prolongada, los trastornos gastrointestinales, la hipercalciuria, algunas neoplasias y el tabaquismo.

### c. Diagnóstico

De acuerdo con la definición operacional de la Organización Mundial de la Salud la osteoporosis se determina en función del valor T (T-score); es decir, se diagnostica osteoporosis si se encuentra una densidad mineral ósea con 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio para un adulto joven normal. También existe el diagnóstico de osteopenia el cual se realiza con un valor de T-score de -1 a -2.49 desviaciones estándar (Cuadro 1).<sup>31</sup>

Densidad Mineral Ósea	T-score (DE)
Normal	-1DE a +1DE o más
Osteopenia	Entre -1DE y hasta -2.49DE
Osteoporosis	Igual o mayor a -2.5DE
Osteoporosis establecida	Igual o mayor a -2.5 DE acompañada de una fractura por fragilidad

Cuadro 1. Criterios para realizar diagnóstico de Osteopenia/Osteoporosis por T score. Organización Mundial de la Salud. 1994

Esta definición ha sido reevaluada por la National Bone Health Alliance (2008), ya que solo tiene en cuenta la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y no incluye la calidad del hueso. Algunos estudios han demostrado que el 50 al 70% de las fracturas se presentan en personas con una T-score en un punto de corte normal o con rango en osteopenia; por lo tanto el diagnóstico basado sólo en el T-score no identifica a las personas con riesgo de fractura. Pietschmann et al. (2009) realizaron un estudio donde encontraron que el riesgo de fractura aumenta entre 1.5 y 3 veces o más por cada disminución de una desviación estándar de la DMO.<sup>32</sup>

Por lo anterior expuesto se puede realizar el diagnóstico de osteoporosis en las siguientes circunstancias:

1. T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total  $\leq - 2.5$  DE.
2. Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres postmenopáusicas.
3. Fractura por fragilidad de vertebra, húmero proximal o pelvis en mujeres postmenopáusicas si se constata una DMO baja (T-score  $< - 1$  DE).<sup>33</sup>

El diagnóstico de osteoporosis debe basarse en la evidencia de una baja densidad mineral ósea y/o la presencia de fracturas por fragilidad. En el interrogatorio se debe de

realizar una buena historia clínica para obtener datos que nos orienten sobre los factores de riesgo presentes para padecer osteoporosis (antecedente familiares de osteoporosis o fracturas por fragilidad, antecedentes personales de fractura previa, la historia hormonal y reproductiva, hábitos tóxicos, el estilo de vida e indagar sobre la ingesta de calcio y vitamina D), así mismo la historia clínica ayudara a detectar factores que influyan en la frecuencia y número de caídas.<sup>34</sup>

Desde 1983 la osteoporosis se clasificó como tipo I (postmenopáusica) y tipo II (senil). La osteoporosis tipo I es la que se presenta en mujeres postmenopáusicas, sobre todo en la fase rápida de pérdida de hueso en los primeros 5-10 años después de la menopausia. La pérdida de estrógenos aumenta el nivel sérico de citosinas que aumentan el reclutamiento de los osteoclastos lo que lleva a una mayor tasa de resorción ósea.

La osteoporosis tipo II se asocia con el envejecimiento y predomina a los 60 a 70 años, a medida que aumenta la edad se presenta una disminución en el número de los osteoblastos que también disminuyen su actividad.<sup>35</sup>

La disminución de la masa ósea constituye una parte fundamental en la patogenia de la osteoporosis, por lo que hay varias técnicas para su medición; la técnica ideal es aquella que es confiable, rápida, económica y donde haya una baja exposición a radiación, por lo que usualmente se recomienda realizar la determinación de la densidad mineral ósea mediante absorciometría dual de rayos X o densitometría ósea (DXA) ya que es un método no invasivo en donde se compara la penetración de los rayos X a través del tejido blando y del hueso, luego se sustrae el tejido blando y se obtiene un valor estimado de la DMO esquelética. La densidad mineral ósea obtenida por DXA se obtiene en gramos por centímetro cuadrado y se compara el resultado del paciente con el de una población de referencia. El T-score representa el número de desviaciones estándar cuando la comparación se hace entre el paciente y un adulto normal. El Z-score compara el resultado del paciente con el de la población de la misma edad. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica recomienda que los sitios donde debe de realizarse la DXA deban ser la columna vertebral (a nivel de L1-L4) y la cadera (total o cuello femoral), en caso de no poder realizar en dichos sitios anatómicos se puede realizar en el antebrazo.<sup>36</sup>

La utilidad clínica de la medición de la DMO es detectar de manera oportuna una masa ósea baja, la predicción de fracturas y la vigilancia seriada. Los intervalos entre las mediciones no deben ser inferiores a un año, excepto en casos en los que existan

circunstancias asociadas a pérdida rápida de masa ósea como el tratamiento con corticoides.<sup>37</sup>

No se debe realizar una densitometría ósea a toda la población para detectar a aquellas pacientes que tienen osteoporosis o un alto riesgo de fractura. Binkley N. et al. (2006) refiere que las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica son:

1. Mujeres de 65 años o más.
2. Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo.
3. Hombres de 70 años o más.
4. Adultos con fracturas por fragilidad.
5. Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdida ósea.
6. Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdida ósea.
7. Cualquier persona en que se esté considerando establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
8. Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar su efecto.

#### *d. Tratamiento*

Una vez que se establece el diagnóstico de osteoporosis el tratamiento sigue dos vertientes el tratamiento farmacológico y el tratamiento no farmacológico.

El tratamiento no farmacológico consiste en medidas generales como el ejercicio físico moderado, una dieta equilibrada, evitar el consumo de tabaco y/o alcohol, así como medidas activas para la prevención de caídas. El control de peso también es importante ya que un índice de masa corporal bajo es un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis y la obesidad está relacionada con deficiencia de vitamina D.

Se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1200mg con la dieta, cuando la dieta no es suficiente para cubrir las necesidades se pueden incorporar los suplementos de calcio administrados de forma aislada no han demostrado un efecto en la reducción de las fracturas, pero si logran disminuir la pérdida de masa ósea.

Alrededor del 50% de las pacientes con osteoporosis presenta déficit de vitamina D y se aconseja suplementar con 600-800UI de vitamina D, así como exposición solar diaria.<sup>38</sup>

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo reducir el riesgo de fractura a corto y largo plazo. La decisión de instaurar tratamiento se debe basar en el riesgo individual de fracturas y en la identificación de mujeres que se beneficiaran con la intervención farmacológica. El medicamento a utilizar depende de varios factores entre ellos: su eficacia, la tolerabilidad, seguridad, sus posibles efectos adversos, la vía de administración, la posología, los beneficios que puede aportar fuera del hueso y su costo.

Se recomienda iniciar manejo farmacológico en los siguientes casos:<sup>39</sup>

1. Osteopenia o baja masa ósea y antecedente personal de una fractura por fragilidad (en cadera o columna).
2. T-score  $\leq$  2.5 DE en el cuello femoral, cadera total o columna vertebral.

Hay 3 tipos de fármacos para la osteoporosis: los antirresortivos o anticatabólicos que actúan sobre los osteoclastos inhibiendo así la resorción ósea, por lo que disminuyen la tasa de remodelado óseo, también incrementan la densidad mineral ósea y ayudan a preservar la microarquitectura del hueso; existen también los medicamento anabólicos que actúan en los osteoblastos aumentando de esta forma la formación de hueso, su masa y su resistencia; y por último los agentes de doble acción en donde hay una combinación de ambos mecanismo.

Dentro de los medicamentos antirresortivos están los bifosfonatos, la terapia hormonal sustitutiva, los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, el denosumab y la calcitonina. El medicamento anabólico para la osteoporosis es la teripadatida. Y de acción doble el ranelato de estroncio.<sup>40</sup>

Como ya se señaló anteriormente el déficit de estrógeno es un factor de riesgo importante para la aparición de osteoporosis y por ellos anteriormente la Terapia Hormonal de Reemplazo (TRH) con estrógenos solos o combinados con gestágeno habían sido el tratamiento de primera línea en las mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, este tratamiento demostró disminución del número de fracturas vertebrales y no vertebrales. Pero en 2014 tras los estudios 'Million Women Study (MWS) y el Women's Health Initiative (WHI) cuestionaron la seguridad de la TRH por lo que su prescripción cambio de manera radical, ya que en dichos estudios se demostró que la TRH aumentaba el riesgo de cáncer de mama tras exposiciones prolongados, también

aumenta el riesgo de infarto agudo al miocardio (en el caso de la terapia combinada), tromboembolismo venoso sobre todo en el transcurso del 1er año de uso, así como de infarto cerebral isquémico.<sup>41</sup>

Por lo anterior expuesto se concluye que el riesgo-beneficio de la TRH se considera desfavorable para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis a largo plazo. Hoy en día se considera como el fármaco de última línea, se debe de usar con la dosis mínima eficaz y por el menor tiempo posible.

Se debe limitar su uso a mujeres postmenopáusicas menores 60 años o con menos de 10 años de inicio de la menopausia con presencia de síntomas climatéricos y que no presenten alguna contraindicación para su uso, y su uso no debe exceder los 5 años. Cuando se prescriben en pacientes con útero siempre deben ir combinados con gestágeno. La dosis recomendada al día de estrógenos es de 0.625mg.<sup>42, 43</sup>

Los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos tienen un efecto agonista en los receptores de estrógeno en el hueso, por lo tanto disminuyen la resorción ósea, reducen los marcadores bioquímicos de recambio óseo y aumentan la densidad mineral ósea. Con su uso se pretende obtener los beneficios de los estrógenos en el hueso, evitando los efectos negativos de los mismos en la mama y el útero. Indicados para mujeres postmenopáusicas asintomáticas con una densidad mineral ósea baja en columna vertebral más que en cadera.<sup>44</sup>

El Raloxifeno está indicado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en la postmenopáusica y también disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, no tiene efecto sobre los síntomas vasomotores; su mecanismo de acción está mediado por su afinidad a los receptores estrogénicos, por lo que el efecto es similar al de los estrógenos; su administración es por vía oral con dosis de 60mg/día; con mayor eficacia para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales; dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentran sofocos, síntomas gastrointestinales, síndrome gripal y aumento de la tensión arterial, así mismo aumenta el riesgo para trombosis venosa profunda de 2 a 3 veces, por lo que se debe de evitar a toda costa el tabaco y los periodos de inmovilización prolongados; está contraindicado en pacientes en edad fértil, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y con antecedente de trombosis venosa profunda.<sup>45</sup>

El Bazedoxifeno es una alternativa del raloxifeno, con mecanismo de acción similar a éste; la dosis es de 20mg/día por vía oral; este medicamento no tiene efecto sobre el endometrio y se asocia a aumento de los síntomas vasomotores y presencia de calambres (Riggs 2003).

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) dentro del grupo de los antirresortivos, que se une con gran afinidad al RANKL, lo que impide la activación del receptor RANK, al impedir esta unión entre el ligando y el receptor inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, provocando disminución de la resorción ósea; en el estudio "Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis (FREEDOM, 2016) se encontró que en este medicamento disminuye el riesgo de fractura vertebral en 68% y de la no vertebral en un 20%. Indicado cuando las pacientes cuentan con alguna contraindicación para los bifosfonatos. La dosis es de 60mg subcutáneos cada 6 meses; dentro de los efectos adversos se encuentran la presencia de celulitis y como el mecanismo de acción es similar a los bifosfonatos puede llegar a causar osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur aunque son raras; su única contraindicación es la presencia de hipocalcemia la cual en caso de existir debe corregirse para poder iniciar el tratamiento y los niveles de calcio se deben de monitorizar antes y después del tratamiento; se pueden llegar a usar en pacientes con insuficiencia renal.<sup>46</sup>

En cuanto a la teriparatida su forma molecular es un fragmento activo de la hormona paratiroidea (aminoácidos del 1-34) con efecto osteoformador ya que estimula directamente a los osteoblastos e inhiben de forma indirecta el sistema RANKL. La dosis es de 20µg al día vía subcutánea; es eficaz para las fracturas vertebrales y no vertebrales a excepción de las fracturas de cadera. Dentro de sus efectos adversos se encuentran náuseas, dolor en las extremidades, cefalea, mareo e hipotensión ortostática que cuando se llegan a presentar son pasajeras; se deben vigilar los niveles de calcio por que puede provocar hipercalcemia. La duración máxima del tratamiento es de 2 años y no se puede repetir porque aumenta el riesgo de presentar osteosarcoma.<sup>47</sup>

Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos y son el grupo de fármacos que más se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis, son de hecho, los fármacos de primera elección. Son fármacos anticatabólicos con gran afinidad por los minerales óseos, y se ha observado que reducen la frecuencia de fracturas vertebrales, las no vertebrales y de cadera; dentro de sus limitaciones se encuentran la pobre absorción por vía oral y sus efectos adversos sobre todo en el tracto gastrointestinal, y se contraindican en pacientes con insuficiencia renal.<sup>48</sup>

La administración de bifosfonatos provoca una disminución de la formación, así como el reclutamiento de los osteoclastos. A nivel celular cuando los osteoclastos maduros que han sido expuestos a los bifosfonatos presentan pérdida del borde en cepillo y alteración en su citoesqueleto provocando pérdida de la capacidad de reabsorción y disminución de su vida media.

A nivel molecular los bifosfonatos inhiben la principal vía de síntesis de colesterol, la vía del mevalonato inhibiendo una enzima de esta vía la farnesil pirofosfato sintasa, lo que conlleva a una reducción de la síntesis de compuestos lípidos prenilados, alterándose el anclaje a las membranas de la proteína G, por lo tanto el osteoblasto no puede mantener su citoesqueleto y finalmente sufre apoptosis.<sup>49</sup>

El alendronato es el fármaco que más se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis postmenopálica, es el de primera elección debido a sus efectos y bajo costo. Dentro de sus efectos adversos predomina la presencia de síntomas gastrointestinales (dispepsia, pirosis, dolor retroesternal, náuseas, erosión esofágica). Las dosis van desde 5 mg VO cada 24h a 70-80mg vía oral de manera semanal hasta por 5 a 7 años.<sup>50</sup>

El ácido zoledrónico es el bifosfonato nitrogenado de tercera generación más potente. Los efectos adversos son más frecuentes comparado con el resto de los bifosfonatos y éstos son pirexia, síntomas pseudo-gripales, mialgias, cefaleas y artralgias, sin embargo estos síntomas ceden dentro de los primeros 3 días posteriores a la aplicación del medicamento. La dosis es 4 mg por vía intravenosa de manera anual, hasta por 4 a 5 años. Es importante considerar que el fármaco puede llegar a producir arritmias durante su administración (6.9%).<sup>51, 52</sup>

El ácido zoledrónico es el único fármaco que se administra de forma anual por vía intravenosa es eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales o de cadera, además produce aumento en la densidad mineral ósea. Para el resto de los bifosfonatos pocas pacientes presentan buena adhesión al tratamiento ya que se ha observado que al cabo de 12 meses el 80% abandona el tratamiento debido a los efectos adversos a nivel gastrointestinal; los tratamientos semanales mejoran la adherencia, sin embargo aún al cabo de 12 meses el 50% habrá abandonado el tratamiento. El tiempo de uso recomendado es de 3 a 5 años.<sup>53</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteoporosis es considerada una enfermedad sistémica, multifactorial que se caracteriza por una masa ósea disminuida y alteración en la microarquitectura del hueso que tiene como consecuencia aumento en su fragilidad y un aumento en el riesgo de fracturas. La mayor parte de los casos de osteoporosis ocurre en las mujeres en especial en la posmenopausia y con la edad aumenta la prevalencia.

En América Latina se está viviendo el fenómeno de transición demográfica observándose un descenso de la mortalidad, un aumento de la esperanza de vida y por consiguiente un aumento en la incidencia de las enfermedades crónico-degenerativas. La osteoporosis y las fracturas por fragilidad se perfilan como causa de morbilidad de mayor impacto en el sector salud debido a su mortalidad asociada, altos costos y deterioro en la calidad de vida posterior a las fracturas.

Se estima que la osteoporosis afecta a 200 millones de personas en el mundo aproximadamente, en América Latina en 2011 había aproximadamente 597 millones de personas de las cuales el 60% se encuentra repartido entre México y Brasil y así mismo se observa aumento en la población de edad avanzada. El porcentaje de personas mayores de 50 años se encontraba entre el 13 y 29% y para el año 2050 se estima que esa cifra sea de 28 a 49%. El aumento en el porcentaje de personas de 70 años o más entre 2011 y 2050 alcanzará un promedio de 280%. Así mismo para el año 2050 la esperanza de vida promedio será de 80 años, por lo tanto es de esperarse que la osteoporosis y sus fracturas consecuentes aumenten (Medwave 2013, Osteoporosis en América Latina).

México no es la excepción a este fenómeno de transición demográfica, ya que la pirámide poblacional se invertirá en algunos años. En la actualidad una de cada 4 mujeres mayores de 50 años tiene una densidad mineral ósea normal, dos padecen osteopenia y una osteoporosis. Por lo tanto es de importancia conocer la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en nuestra institución ya que no existen cifras exactas del número de pacientes con osteoporosis tratadas en el hospital, así como de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis cuál tiene mayor impacto en la densidad mineral ósea con el mínimo de efectos adversos, así como aquel que presenta el mejor apego por parte de las nuestras pacientes, ya que tampoco existe evidencia de cómo es la respuesta de las pacientes a dichos fármacos; encaminado a la prevención de las fracturas por fragilidad que pueden llegar a presentar estas pacientes.

### III. JUSTIFICACIÓN

Con el cambio de la estructura de la pirámide demográfica que se presentara en el país en los próximos años, aunado a los malos hábitos higiénicos dietéticos de la población, el número de personas que pueden llegar a presentar osteoporosis u osteopenia aumentará y en consecuencia las fracturas por fragilidad que representan un gran impacto en la calidad de vida de quien las padeció.

La osteoporosis se está convirtiendo en una amenaza seria para la salud de las mujeres en la posmenopausia ya que de esta forma están predispuestas a un mayor riesgo de fractura que se relacionan con mortalidad y morbilidad elevada. La fracturas de cadera aumentan la mortalidad de 10-20% en un periodo de un año y se estima que 1 de cada 5 mujeres muere en el transcurso del 1er años posterior a la fractura de cadera; con un costo aproximado anual de \$270 billones para el manejo de las fracturas por fragilidad.

El volumen de pacientes vistos a través de la consulta externa en el Hospital de la Mujer es significativo, y las pacientes que acude a la consulta de Climaterio es considerable y al ser la osteoporosis un padecimiento que predomina en las mujeres sobre todo en la postmenopausia, el médico ginecólogo juega un papel muy importante en la prevención, diagnóstico y manejo de la osteoporosis y sus posibles complicaciones, por lo que es importante conocer cuál de los medicamentos disponibles para la osteoporosis muestra mejor respuesta. A pesar del volumen de pacientes en nuestra institución no se ha realizado un estudio donde se detalle cuantas pacientes padecen o padecieron osteoporosis u osteopenia y cuál ha sido su respuesta al tratamiento empleado; encaminado a prevenir la aparición de fracturas por fragilidad limitando de esa forma el impacto económico, médico y social de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es más efectivo el ácido zoledrónico que el alendronato como tratamiento farmacológico para mejorar la densidad mineral ósea en pacientes con menopausia?

## **HIPOTESIS**

El ácido zoledrónico tiene mejor efecto sobre la densidad mineral ósea en comparación con el alendronato.

## **IV. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la efectividad del ácido zoledrónico sobre la densidad mineral ósea en pacientes con menopausia en comparación con el alendronato.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Conocer la edad media de las pacientes tratadas en el servicio de Climaterio con diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.
- Conocer la distribución de las pacientes por diagnóstico (osteopenia/osteoporosis).
- Determinar cuál es el grupo de edad donde se localizan el mayor número de pacientes con osteopenia.
- Determinar cuál es el grupo de edad donde se localizan el mayor número de pacientes con osteoporosis.
- Observar en las densitometrías óseas en qué lugar anatómico hay mayor afección (columna/cuello femoral)
- Realizar la comparación del valor de T score previa al tratamiento con ácido zoledrónico con la T score posterior a 3 años al uso del mismo.
- Realizar la comparación del valor de T score previa al tratamiento con alendronato con la T score posterior a 3 años al uso del mismo.
- Analizar la posología utilizada de alendronato y de ácido zoledrónico.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

### *Diseño del estudio*

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

### *Población de estudio*

Se llevó a cabo el estudio de los expedientes clínicos de la clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis las cuales llevaron tratamiento por 3 años con alendronato o ácido zoledrónico.

### *Periodo de estudio*

Se llevó a cabo la revisión de expedientes en un periodo comprendido del 1 de Enero de 2016 al 31 de Diciembre de 2019.

### *Criterios de inclusión*

- Pacientes que acudieron a la clínica de Climaterio con diagnóstico de osteopenia u osteoporosis mediante densitometría ósea central (columna L1-L4 y fémur).
- Pacientes que fueron tratadas con alendronato durante 3 años.
- Pacientes que fueron tratadas con ácido zoledrónico durante 3 años.
- Pacientes que cuenten con densitometría ósea anual durante un periodo de 3 años.

### *Criterios de no inclusión*

- Pacientes que no cuenten con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia
- Pacientes con tratamiento diferente a alendronato o ácido zoledrónico.
- Pacientes con menopausia prematura (menores de 40 años) o secundaria a intervención quirúrgica (ooforectomía)
- Pacientes que no hayan completado 3 años de tratamiento con alendronato o ácido zoledrónico.
- Pacientes que no cuenten con densitometría ósea 3 años posterior al inicio del tratamiento con alendronato o ácido zoledrónico.
- Pacientes que no cuenten con consultas subsecuentes posterior al inicio del tratamiento con alendronato o ácido zoledrónico.

### *Metodología y descripción del estudio.*

Se realizó una revisión de expedientes obtenidos del archivo clínico del Hospital de la Mujer de pacientes atendidas en la clínica de Climaterio del 1 de Enero de 2016 al 31 de Diciembre de 2019, a las cuales se realizó diagnóstico de osteopenia u osteoporosis con resultado de densitometría ósea y los criterios de la Organización Mundial de la Salud, las cuales fueron tratadas durante 3 años con alendronato o con ácido zoledrónico y que cuentan con densitometría ósea posterior a 3 años para poder comparar la densitometría ósea inicial con la densitometría ósea posterior al tratamiento.

*Operacionalización de variables.*

VARIABLES	DEFINICION	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Se mide en años		Cuantitativa tipo discreta
Osteopenia	Pérdida de densidad ósea, precursor de la osteoporosis.	Densidad mineral ósea con rango entre -1 a -2.49.	Escala de medición desviación estándar	Cuantitativa tipo continua
Osteoporosis	Enfermedad sistémica, que se caracteriza por una masa ósea disminuida y alteración en la microarquitectura del hueso	Densidad mineral ósea con rango $\leq 2.5$	Escala de medición desviación estándar	Cuantitativa tipo continua
Densidad mineral ósea	Cantidad de materia mineral, fósforo o calcio, por unidad de área en los huesos.	Se expresa en desviaciones estándar	Escala de medición $g/cm^2$	
Densitometría ósea	Prueba para determinar la densidad mineral ósea.	Con rayos X, ultrasonido o isótopos la imagen muestra la cantidad mineral ósea por superficie.	Escala de medición Tscore o Zscore.	Cuantitativa tipo continua
Alendronato	Bifosfonato de 2ª generación utilizado para el tratamiento de la osteoporosis.	Bifosfonato que se une a la hidroxapatita inhibiendo la resorción ósea.	Escala de medición miligramos.	Cuantitativa tipo discreta.
Ácido zoledrónico	Bifosfonato de 3ª generación utilizado para el tratamiento de la osteoporosis.	Bifosfonato que inhibe la acción de los osteoclastos.	Escala de medición miligramos.	Cuantitativa tipo discreta.

## **VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población como media, mediana y moda.

Al tratarse de un estudio comparativo, se empleó para el análisis de datos además de medidas de tendencia central, la t de Student para comparación de medias.

Se emplearán los programas estadísticos: Software SPSS v25 y Excel 2019.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y BIOÉTICAS**

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el Capítulo I de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en su artículo 17, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo.

## VII. RESULTADOS

Después de llevar a cabo la revisión de expedientes de pacientes atendidas en la clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer en un periodo de tiempo del 1 de Enero de 2016 a 31 de Diciembre de 2019, se tomaron un total de 201 expedientes que presentaron diagnóstico de osteopenia u osteoporosis en cadera o fémur y se obtuvieron resultados de densitometrías óseas antes y posterior al tratamiento con alendronato 70mg via oral semanal o ácido zoledrónico 4mg intravenoso con la paciente en hospitalización durante 2 horas, se llegó a los siguientes resultados:

De los 201 expedientes tomados se eliminaron 57 pacientes (26 del grupo de pacientes tratadas con alendronato y 31 del grupo de pacientes tratadas con ácido zoledrónico) por no contar con densitometría ósea anual durante los 3 años de seguimiento del tratamiento con alendronato o ácido zoledrónico, continuando el estudio con 144 pacientes en total.

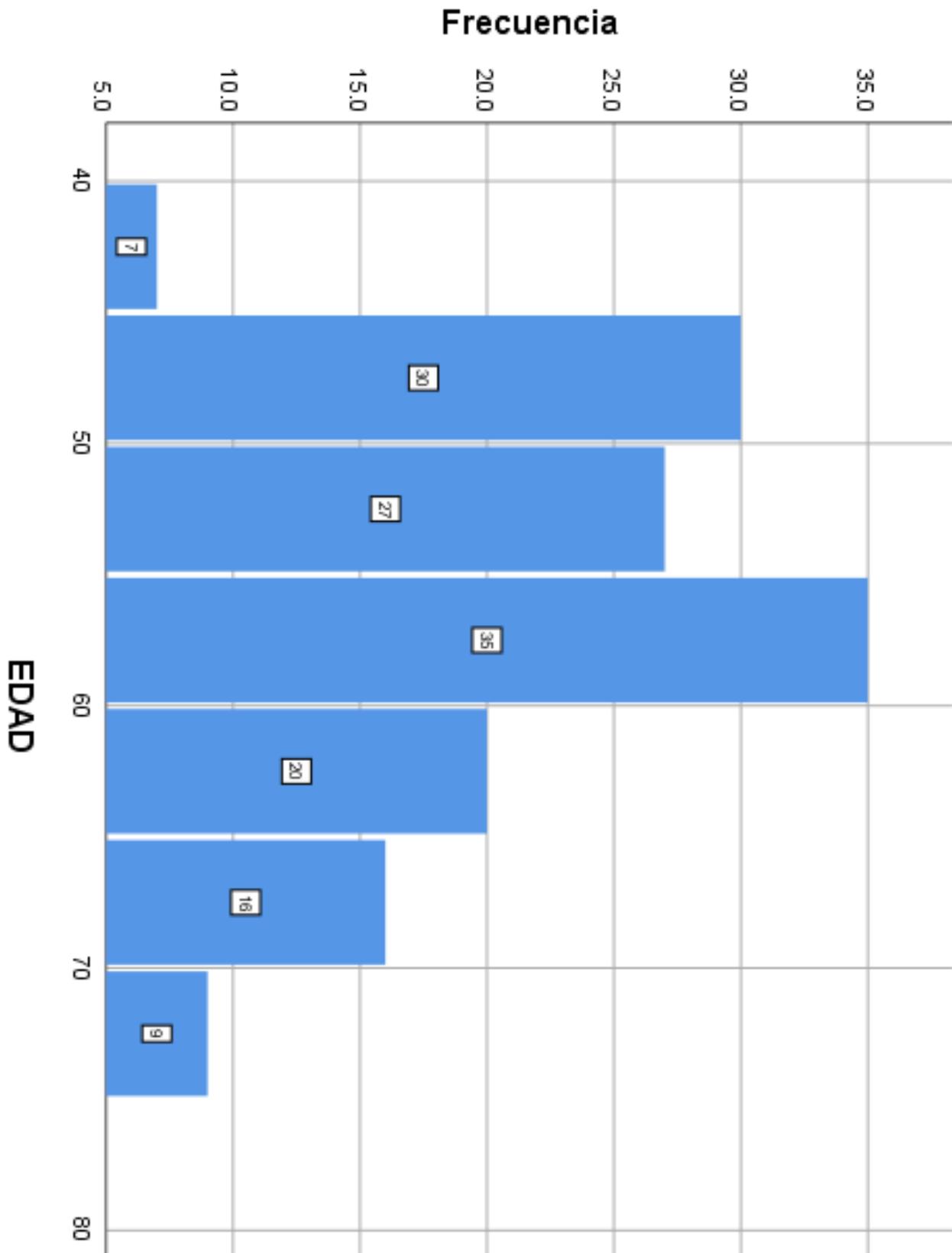
La media de edad fue de 55.94 años, con una desviación estándar de +/- 7.80 años. La mayoría de las pacientes se concentraron en el grupo de 55 a 60 años de edad (n=35). En la Tabla 1 se muestra el número de pacientes por grupo de edad.

**Tabla 1.** Distribución por edad de las pacientes.

Valido	DISTRIBUCIÓN GENERAL DE EDAD DE LAS PACIENTES			
	Edad	Frecuencia	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
	40-44 años	7	4.86	4.86
	45-49 años	30	20.83	25.69
	50-54 años	27	18.75	44.44
	55-59 años	35	24.3	68.74
	60-64 años	20	13.88	82.62
	65-69 años	16	11.11	93.73
	≤70 años	9	6.25	100
	Total	144		100

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

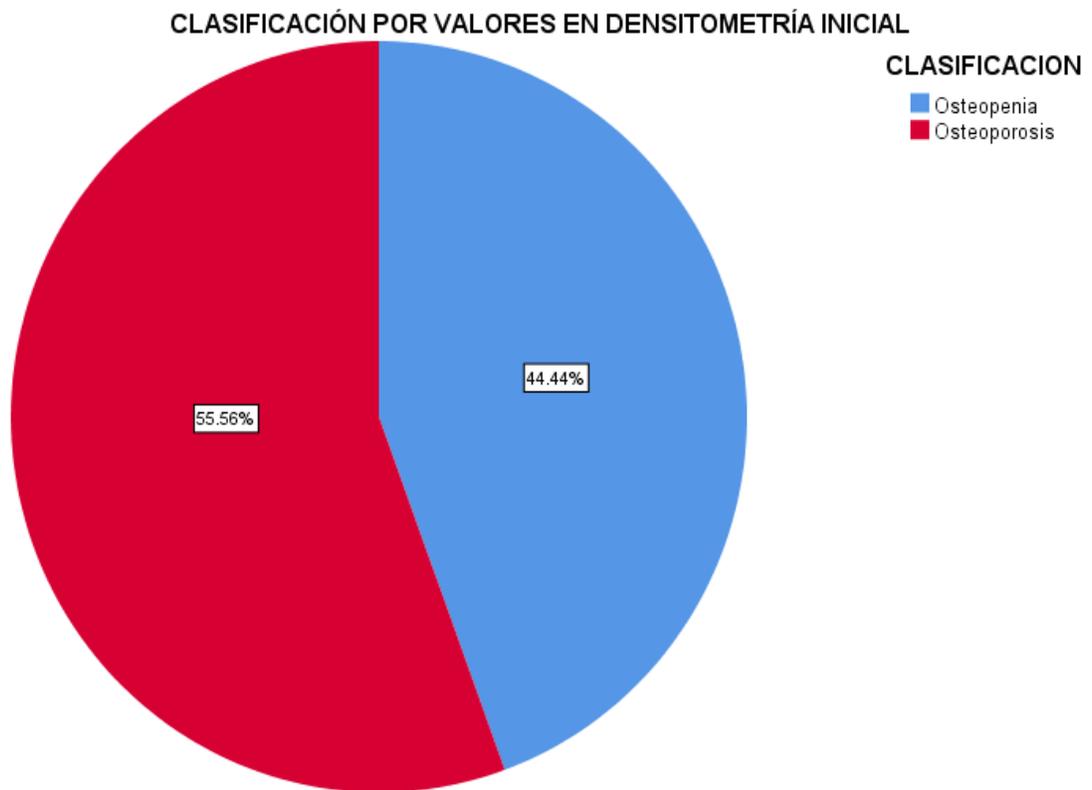
**Figura 1** Distribución de las pacientes por edad.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Las pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo al valor inicial en la densitometría en osteopenia u osteoporosis, siendo en su mayoría aquellas con osteoporosis con un 55.56% (n=80), y el resto con osteopenia con un 44.44% (n=64) como se muestra en la siguiente gráfica de pastel.

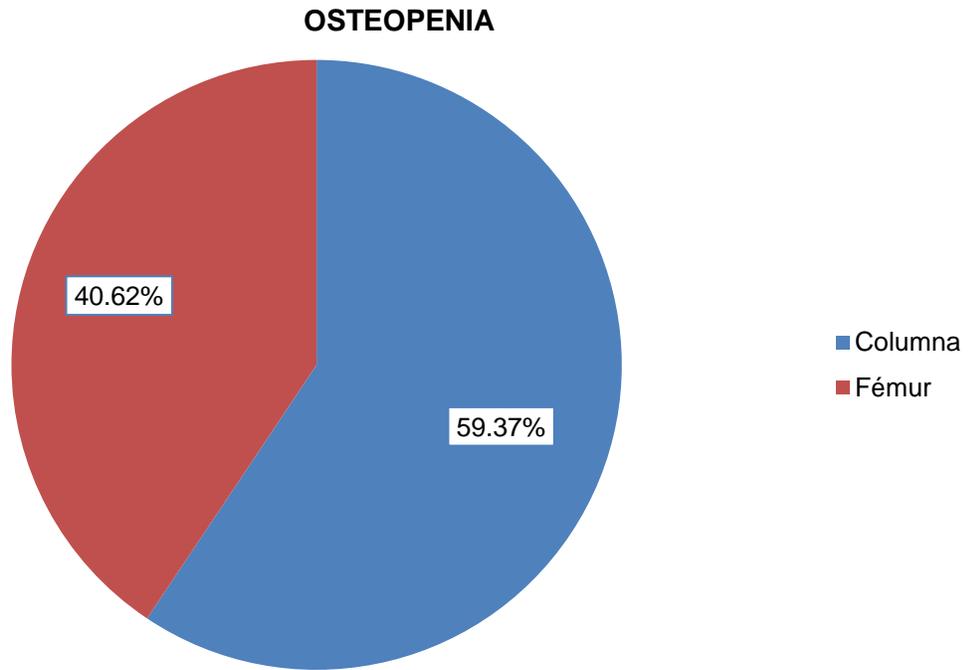
**Figura 2** Clasificación pacientes al inicio del estudio



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

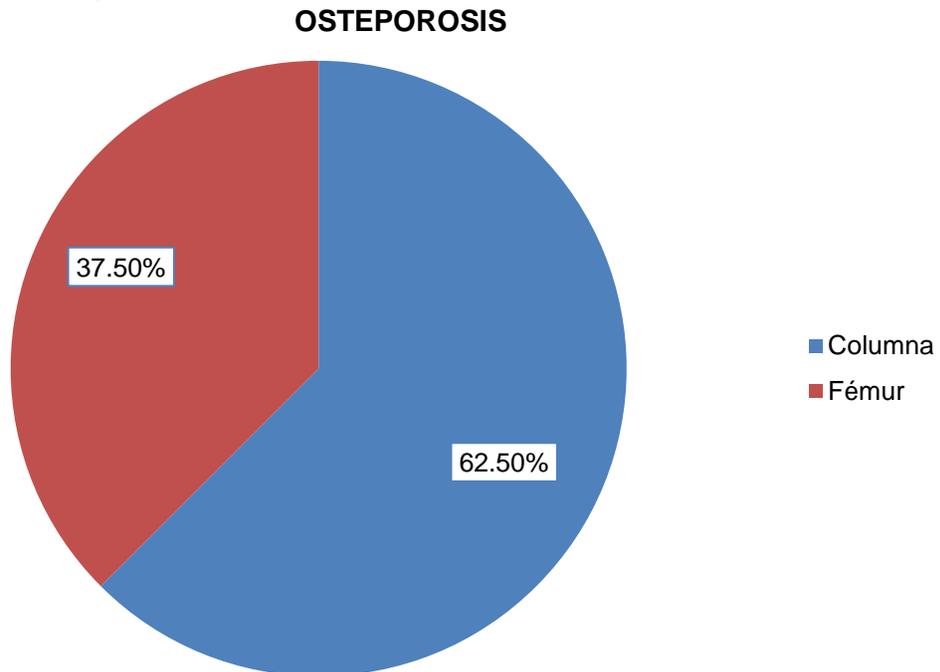
Las pacientes que presentaron osteopenia en total fueron 64, de las cuales 59.37% (n=38) fue en columna y 40.62% (n=26) fue en la cuello femoral (Figura 3). Y de las pacientes que se encontraron con diagnóstico de osteoporosis 62.5% (n=50) tenían dicha afección en columna y 37.5% (n=30) en la cabeza del fémur (Figura 4).

**Figura 3** Distribución pacientes con osteopenia



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

**Figura 4** Distribución pacientes con osteoporosis



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

La media de edad de las pacientes con diagnóstico de osteopenia es de 54.68 años con una desviación estándar de +/- 6.99 años, encontrándose la mayoría de las pacientes en un rango de edad de 50 a 54 años (n=17, 26.56%).

**Tabla 2.** Distribución por edad de las pacientes con osteopenia.

Valido	DISTRIBUCIÓN DE EDAD DE LAS PACIENTES CON OSTEOPENIA			
	Edad	Frecuencia	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
	40-44 años	3	4.68	4.68
	45-49 años	15	23.43	28.11
	50-54 años	17	26.56	54.67
	55-59 años	14	21.87	76.54
	60-64 años	7	10.93	87.47
	65-69 años	7	10.93	98.4
	≤70 años	1	1.56	100
	Total	64		100

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

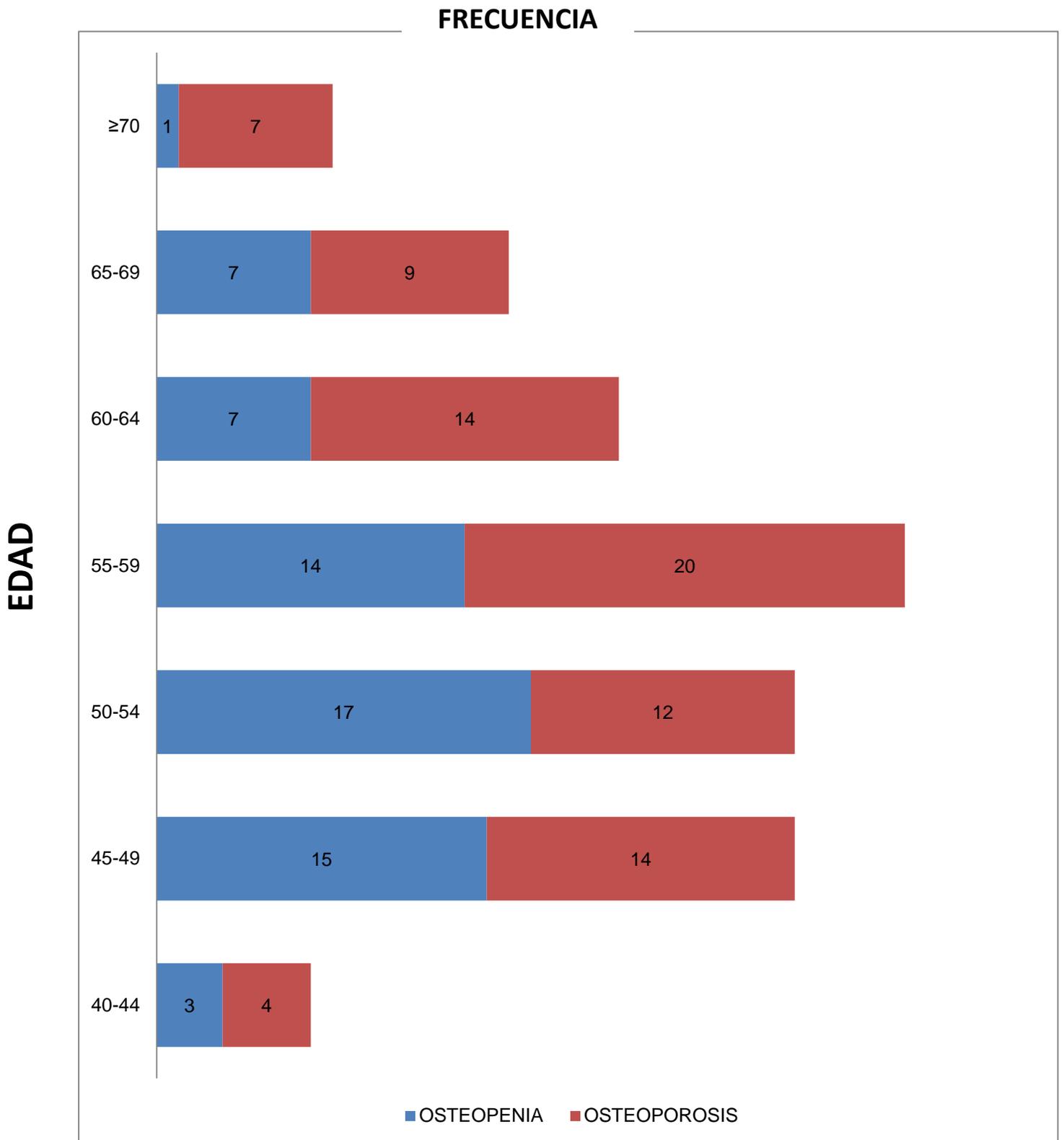
La edad media de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis es de 56.81 años con una desviación estándar de +/- 7.97 años, encontrándose la mayoría de las pacientes en un rango de edad de 55 a 59 años (n=20, 26.56%).

**Tabla 3.** Distribución por edad de las pacientes con osteoporosis.

Valido	DISTRIBUCIÓN DE EDAD DE LAS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS			
	Edad	Frecuencia	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
	40-44 años	4	5	5
	45-49 años	14	17.5	22.5
	50-54 años	12	15	37.5
	55-59 años	20	25	62.5
	60-64 años	14	17.5	80
	65-69 años	9	11.25	91.25
	≤70 años	7	8.75	100
	Total	80		100

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

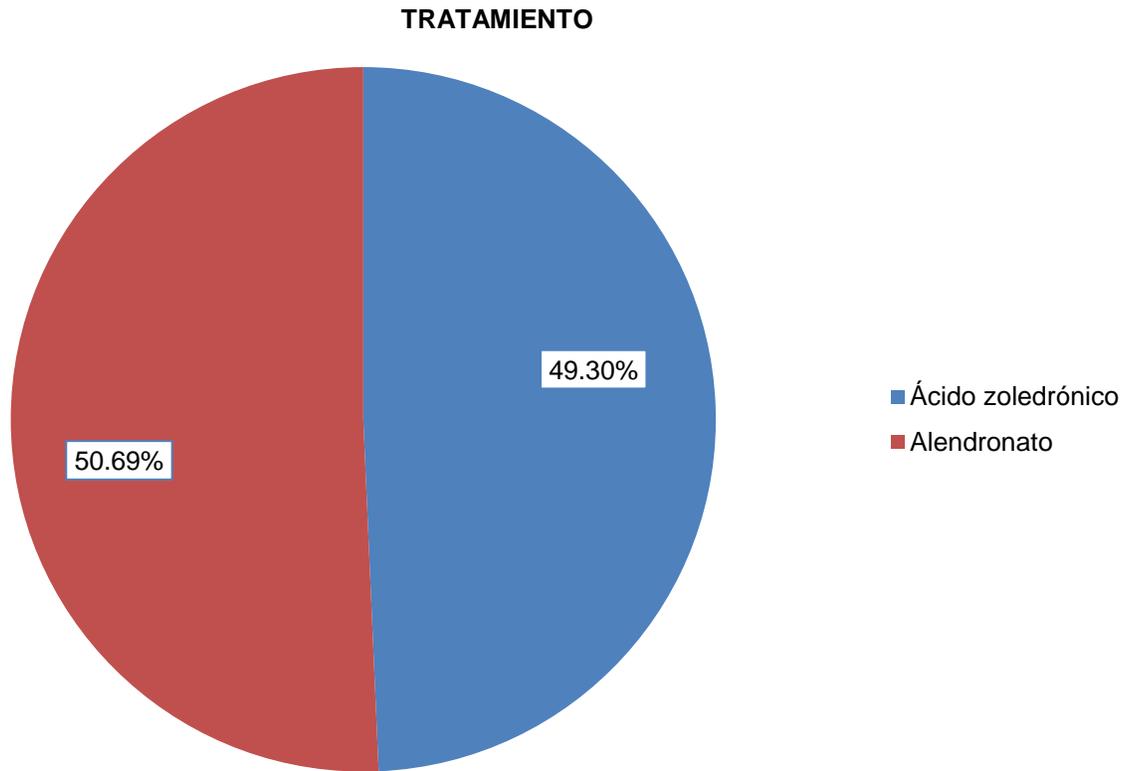
**Figura 5.** Distribución de edad de las pacientes por patología.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

De las 144 pacientes, el 49.3% (n=71) pertenecieron al grupo tratado con ácido zoledrónico y el 50.69% (n=73) fueron tratadas con alendronato. (Figura 6).

**Figura 6.** Distribución de pacientes por fármaco empleado.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Las pacientes que fueron tratadas con ácido zoledrónico (n=71) el 31.3% (n=45) tenían afección a nivel de columna y el 18.1% (n=26) en la cuello femoral, y en cuanto al grupo tratado con alendronato (n=73) el 29.9% (n=43) tenían patología a nivel de la columna y en la cuello femoral un 20.8% (n=30).

**Tabla 4.** Distribución de pacientes por fármaco y área de estudio.

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR FÁRMACO Y ÁREA DE ESTUDIO					
Valido	Fármaco	Área de estudio	Frecuencia	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
	Ác. Zoledrónico	Columna	45	31.25	31.25
	Ác. Zoledrónico	Fémur	26	18.05	49.3
	Alendronato	Columna	43	29.86	79.16
	Alendronato	Fémur	30	20.83	100

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Se realizó un análisis comparativo con la prueba de t de student entre los valores de densitometría ósea antes del tratamiento y a los 3 años posteriores al tratamiento con ácido zoledrónico y con alendronato:

En relación al uso de ácido zoledrónico se encontró una mejoría estadísticamente significativa entre el T score inicial y el de seguimiento, tanto a nivel de columna (-1.496 +/- 0.500 vs. -1.756 +/- 0.436, respectivamente, p. 0.000), como en fémur (-2.642 +/- 0.446 vs. -1.935 +/- 0.428, respectivamente, p. 000).

**Tabla 5** Comparación valores de DMO ácido zoledrónico

VARIABLE	DMO inicial		DMO 3 años		T	P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR		
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO COLUMNA (n=45)	-2.496	.500	-1.756	.4367	-17.10	0.000
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO FÉMUR (n=26)	-2.642	.4465	-1.935	.4289	-14.54	0.000

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Por otro lado las pacientes que fueron tratadas con alendronato, también presentaron significancia estadística al comparar la T score inicial con la T score posterior a los 3 años con el tratamiento, a nivel de columna (-2.137 +/- 0.678 vs. -1.733 +/- 0.639, p. 0.000) y en fémur (-2.02 +/- 0.609 vs. -1.64 +/- 0.605, p. 0.000).

**Tabla 6** Comparación valores de DMO alendronato

VARIABLE	DMO inicial		DMO 3 años		T	P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR		
ALENDRONATO COLUMNA (n=43)	-2.137	.6789	-1.733	.6398	-8.333	0.000
ALENDRONATO FÉMUR (n=30)	-2.020	.6099	-1.640	.6055	-9.726	0.000

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Para ambos grupos se observa que hay una significancia estadística al comparar la densitometría ósea inicial con la densitometría posterior a 3 años con el uso del medicamento

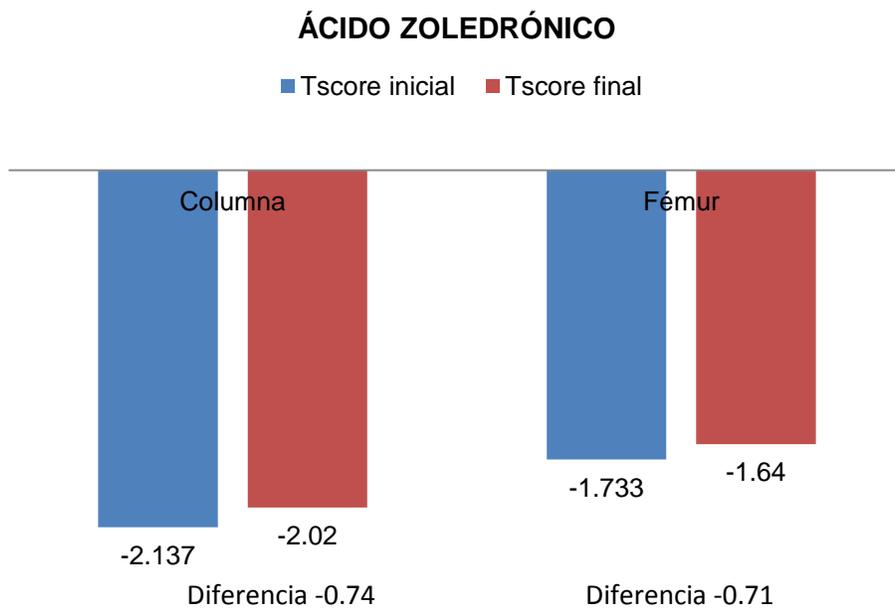
Al comparar los valores de T score medios al inicio y posterior al tratamiento por 3 años, se observó que el ácido zoledrónico presenta una reducción mayor de los niveles de T score en comparación con el alendronato.

**Tabla 7** Diferencia entre media de T score inicial con T score final

TSCORE MEDIO INICIAL Y FINAL						
	Ácido zoledrónico		Alendronato		Diferencia	
	T score inicio media	T score final media	T score inicio media	T score final media	AZ	AL
Columna	-2.496	-1.756	-2.137	-1.733	-0.74	-0.40
Fémur	-2.642	-1.935	-2.020	-1.640	-0.71	-0.38

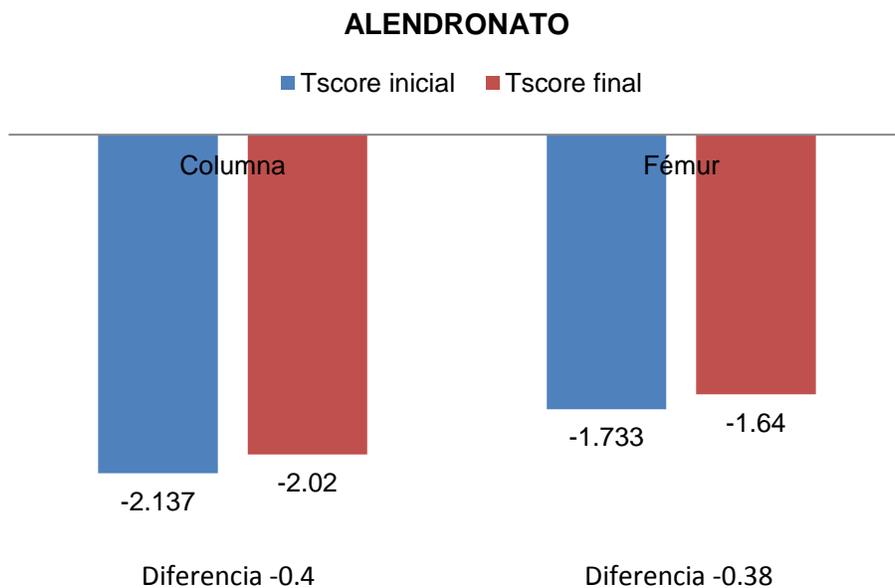
Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

**Figura 7.** Diferencia entre T score inicial y final. Ácido zoledrónico.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

**Figura 8.** Diferencia entre T score inicial y final. Alendronato.



Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

Finalmente al comparar la T score inicial con la T score posterior a 3 años de tratamiento con ácido zolendrónico vs alendronato, no se observó significancia estadística en valores de columna (-1.756 +/- 0.436 vs. -1.733 +/- 0.639, p. 0.845), no así en los valores de fémur (-1.935 +/- 0.428 vs. -1.640 +/- 0.605, p. 0.039) en donde sí se encontró una significancia estadística.

**Tabla 8** Comparación resultados ácido zolendrónico vs alendronato

VARIABLE	ÁCIDO ZOLENDRÓNICO		ALENDRONATO		T	P
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR		
COLUMNA (n=88)	-1.756	.4367	-1.733	.6398	-0.196	0.845
FÉMUR (n=56)	-1.935	.4289	-1.640	.6055	-2.121	0.039

Fuente: Archivo Clínico del Hospital de la Mujer.

## VIII. DISCUSIÓN

La osteoporosis es una condición de salud con gran impacto debido a las fracturas por fragilidad que de ella pueden derivar, y secundarias a éstas un gran impacto en la calidad de vida de las pacientes, así como un impacto social al ser su tratamiento costoso casi igual al costo del cáncer de mama y próstata (Clark 2010).

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III realizada en el 2014 se refiere que hay 9.9 millones de personas con osteoporosis en América y 43.1 millones de personas con una baja densidad mineral ósea; en otro estudio realizado por de la Peña y Barrios en 2018 donde se analiza la prevalencia de la osteopenia y de la osteoporosis en pacientes en edad laboral, se observa una prevalencia de 42% de pacientes con osteopenia y de 18% de pacientes con osteoporosis, lo que contrasta con este estudio donde al inicio se observa un mayor número de pacientes con osteoporosis que con osteopenia (44.44% de pacientes con osteopenia y 55.56% con osteoporosis).

En 2003 Mendoza Romo realiza un estudio de las pacientes con osteoporosis donde menciona que la edad promedio de presentación de la enfermedad es de 52 años +/- 10 años, lo que es similar en nuestro estudio donde el mayor número de pacientes se encontró en un rango de edad de 55 a 59 años. En cuanto a la osteopenia, en el mismo estudio llevado a cabo por Barrios en el 2018, se observa un mayor número de pacientes en un rango de edad de 50 a 59 años con un 35%, lo que es similar en nuestro estudio donde para el mismo rango de edad, 50 a 59 años, se encontraron un total de 48.43% de las pacientes.

En 2009 Clark y colaboradores, realizaron un estudio denominado "Estudio de la osteoporosis vertebral en Latinos (LAVOS, por sus siglas en ingles), el cual se llevó a cabo en mujeres mexicanas de 50 años en adelante encontrando una prevalencia de osteopenia en columna y fémur de 43% y de 41% respectivamente, y para la osteoporosis se observó la presencia en un 17% en la columna y de 16% en el fémur; lo que concuerda con lo observado en nuestro estudio donde observamos un mayor porcentaje de pacientes con osteopenia y osteoporosis sobre todo a nivel de columna (59.37% para osteopenia y 62.5% para osteoporosis)

En los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos donde se ha demostrado la eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, por lo que se encuentran en la primera línea de fármacos para el tratamiento de la misma. se menciona en la literatura que la dosis de alendronato empleado es de 70mg vía oral una vez a la semana y en el caso del ácido zoledrónico la dosis empleada es de 5mg en infusión intravenosa anual. En el caso de la dosis de alendronato la dosis empleada en este estudio fue de 70mg vía oral una vez a la semana y en caso del ácido zoledrónico la dosis empleada en el hospital es de 4mg en infusión intravenosa una vez al año.

En 2010 Saag y colaboradores realizaron un estudio donde se comparaba el uso de alendronato vs ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis y concluyeron que las pacientes tratadas con ácido zoledrónico tuvieron una mejoría mayor que las pacientes tratadas con alendronato. En este estudio el análisis estadístico demostró que ambos medicamentos presentan un efecto positivo en los niveles de Tscore, sin embargo se observa una mejoría mayor en las pacientes tratadas con ácido zoledrónico en comparación con las pacientes tratadas con alendronato, y también se observó que el alendronato tiene un mejor efecto para las pacientes que presentaban osteopenia u osteoporosis en fémur en comparación con el ácido zoledrónico.

## **IX. CONCLUSIONES**

Al final de este estudio observamos que las pacientes tratadas con ácido zoledrónico presentan una mejoría mayor en su valor de T score inicial comparado con el T score final en comparación con las pacientes tratadas con alendronato.

La edad media de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis tratadas en la clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer es de 55.94 años de +/- 7.80 años.

De los 144 expedientes de pacientes el 44.44% se diagnosticó con osteopenia y el 55.56% se diagnosticó con osteoporosis. De las pacientes con diagnóstico de osteopenia 17 (26.56%) se encuentra en un rango de edad de entre 50 a 54 años; y del grupo de pacientes con diagnóstico de osteoporosis 20 (25%) tienen un rango de edad de entre 55 a 59 años.

Del total de pacientes con diagnóstico de osteopenia 59.37% tenía afección en columna y 40.62% en el cuello femoral y en el caso de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis el 62.5% lo presentaba en columna y el 37.5% a nivel del cuello femoral; por lo que en ambos grupos el mayor número de casos las pacientes presentaban afección a nivel de la columna.

En la literatura se reporta el uso de una dosis de alendronato de 70mg vía oral una vez a la semana y de ácido zoledrónico de 5mg intravenoso anual, observándose que en el servicio de Climaterio la dosis empleada de alendronato es similar a la literatura, no así la dosis de ácido zoledrónico ya que la empleada es de 4mg intravenosos de manera anual.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Patricia Clark, Gabriela Chico, Fernando Carlos, Fernando Zamudio, Rosa Maria R. Pereira, José Zanchetta, Jorge Castillo. Osteoporosis en América Latina: revisión de panel de expertos. *Revista Biomédica Medwave*. 2013; 13(8).
2. Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kerschhan-Schindl K. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease. *Gerontology* 2009; 55: 3-12.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2013; 8: 136.
4. Kousteni S, Bellido T, Plotkin CA, Bodenner L, Han K, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen and androgen receptors. *Cell* 2001; 104: 719-730.
5. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodelling. En: Favus MJ, editor. *Metabolic bone diseases*. American Society for Bone. 2003, p46-57
6. Man Z, Larroudé MS. Osteoporosis. *Texto de reumatología, fundamentos de medicina*. 6 ed, 2005: 456-481.
7. Kasturi GC, Cifu DX, Adler RA. A review of osteoporosis. Impact, pathophysiology and diagnosis. *PM R* 2009; 1: 254-260.
8. Ferrer Canabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerin and RANKL/RANK system: is it the future of bone metabolism. *An Med Interna* 2002; 19: 385-388.
9. Bekker PJ., Holloway D., Nakanishi A., Arrighi HM., Leese PT., Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16: 348-260
10. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41: 182-185.
11. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2008; 17 (1):10-14.
12. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-2261.
13. Kawaguchi J, Mee PJ, Smith AG. Osteogenic and chondrogenic differentiation of embryonic stem cells in response to specific growth factors. *Bone* 2005; 36: 758-769.

14. Stains JP, Civitelli R. Gap junctions in skeletal development and function. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1719: 69-81.
15. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-469.
16. Plotkin L, Mathow I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirements for integrins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: C633-C643.
17. Noble BS, Peet N, Stevens HY, Brabbs A, Mosley JR, Reilly GC, Reeve J. Biphasic osteocyte survival and the targeting of osteoclast for bone destruction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; C934-C943
18. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003; 423: 340-355.
19. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand. *J Clin End Metab* 2005; 90: 6323-6331.
20. Zaidi M, Blair C, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res*. 2003;18:599-609.
21. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2015; 353: 595-603.
22. De Lago A, Parada Tapia MG, Somera Iturbe J. Prevalencia de osteoporosis en población abierta en la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* , 2008; 76 (5): 261-6.
23. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 257-265.
24. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 581-9.
25. Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover and clinical risk factors. *J Bone Miner Res* 2003; 18:312-318.
26. Linderg MK, Erlandsson M, Alatalo SL, Windahl S, Andersson G, et al. Estrogen receptor alpha, is involved in the regulation of the osteoprotegerin. *J Endocrinol*. 2001;17:425-433.
27. Riggs BL, Koshla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.

28. Kousteni S, Bellido T, Plotkin CA, Bodenner L, Han K, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen and androgen receptors. *Cell* 2001; 104: 719-730.
29. Solomon C, Black D, Rosen C. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(3):254-262.
30. Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: S3-11.
31. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006; 8: 19-27.
32. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report 843. Geneva 1994.
33. Naranjo A, Díaz P, Aguado M, Rodríguez L, Casado E, et al Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin* 2019; 15 (4): 188-210.
34. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 747-753.
35. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 149-176.
36. Lash RW, Nocholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care* 2009; 36: 181-198.
37. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM. Oficial positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 position development conference. *J. Clin Densitom.* 2006; 9: 4-14.
38. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Osteoporosis. 2016
39. Lewiecki EM. To treat or no to treat: reducing fracture risk in postmenopausal women. *Female Patient* 37: 11-16.
40. Cosman F, de Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014; 25 (10): 2359-2381.
41. Tella Sgallagher J, Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2014; 142: 155-170.
42. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 817-828.

43. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis and Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
44. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348: 1192-1197
45. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1514-1524.
46. Cumming SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361 (8): 756-65.
47. Güerri Fernández R, Sole Altirriba E, Nogues Solan X, Diez Perez A. La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2010; 2: S18-S23.
48. Vidal M, Thibodaux R, Vidal F, Messina O. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update. *Clin Rheuma*. 2019; 38: 385-395.
49. Fisher JE, Rodan GA, Rezska AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology*, 141 (2000), pp 4793-96
50. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez Portales JA. Skeletal benefits of alendronate: 7-years treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 3109-15.
51. Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM. El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2: S21-S30.
52. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-1460.
53. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE, Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 856-8661.