



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

HOSPITAL DE LA MUJER

**COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A DENOSUMAB Y BISFOSFONATOS EN LOS
VALORES DE DENSITOMETRIA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON
OSTEOPOROSIS**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. LIDGREN MARENI SANCHEZ PEREZ

TUTOR DE TESIS:
MARÍA DE LA LUZ LINARES PÉREZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

II. AUTORIZACIONES

DR MANUEL CASILLAS BARRERA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR BLAS ESCALONA GARCIA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR MIGUEL ANGEL VALENCIA TORRES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA. MARIA DE LA LUZ LINARES PEREZ
ASESORA CLINICA Y METODOLOGICA DE TESIS

III. DEDICATORIA:

A mis papás: Orencio y María Lusney

Quienes incondicionalmente han estado ahí, apoyando el sueño de su hija, desde que un día hace muchos años, les dijo que quería ser médico; enfrentando toda clase de obstáculos y dificultades para poder permitirme llegar a este momento, por creer en mis capacidades, por inspirarme a buscar más, a no rendirme, por su infinito amor, enseñarme a tener fé y que el trabajo duro tiene recompensas maravillosas. La vida no me alcanzaría para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

Estoy aquí, y todo es por ustedes, me siento feliz y orgullosa de ser hija suya. Gracias, por tanto.

Para Mayra, Jesús y Dania.

Todo el amor que me brindan, ha sido mi fortaleza e impulso. Platicar, reír, llorar con ustedes pese a la distancia que hemos tenido que compartir ha sido motivación en este proyecto, que dedico a ustedes, esperando que siempre logren sus metas y poder estar con ustedes en cada paso que den, así como ustedes han estado a mi lado. Los amo con el alma.

**GRACIAS POR SER, POR ESTAR. DEDICADO A USTEDES, MI FAMILIA CON TODO EL
AMOR DEL MUNDO**

IV. AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a **Dios** por permitirme llegar a este momento en mi carrera, tan ansiado, con aciertos, fracasos y mucho aprendizaje, pero tan satisfactorio por estar donde algún día me propuse.

Gracias al **Hospital de la Mujer** por ser mi hogar estos años y mi escuela. A mis **maestros-adscritos**, por transmitirme su experiencia, por la paciencia, por su tiempo, por darme las mejores herramientas para aprender; espero, tal como ellos lo han hecho, poner en alto el nombre de esta institución.

A mi asesora **Dra. Linares** por asesorarme y enseñarme sobre este tema de Investigación y su importancia, por su paciencia y apoyo.

A mis **compañeros y hermanos de guardia Blanca, Alma y Luis**: Porque el soporte que nos brindamos nos permitió cumplir lo que nos prometimos desde los primeros días de residencia, empezar y terminar juntos este proyecto, seguir y no rendirnos. Gracias por cada palabra de aliento y ánimo, y estar juntos en este camino.

INDICE

II. AUTORIZACIONES	2
III. DEDICATORIA:.....	3
IV. AGRADECIMIENTOS:	4
1. Introducción.....	3
1.1. Marco teórico.....	3
1.2. Justificación.....	11
2. Planteamiento del problema.....	11
3. Pregunta de investigación	11
4. Hipótesis	12
<i>Hipótesis alterna</i>	12
4.1. <i>Hipótesis nula</i>	12
5. Objetivos.....	12
5.1. <i>Objetivo General</i>	12
5.2. <i>Objetivos Específicos</i>	12
6. Metodología.....	13
6.1. <i>Sitio del estudio</i>	13
6.2. <i>Población del estudio</i>	13
6.3. <i>Tipo de estudio</i>	13
6.4. <i>Características del estudio</i>	13
6.5. <i>Criterios de selección</i>	13
6.6 <i>Tamaño de la muestra</i>	14
6.7. <i>Descripción operativa del estudio</i>	14
6.8. <i>Descripción de las variables</i>	16
6.9. <i>Análisis estadístico</i>	17
6.10. <i>Aspectos éticos</i>	18
7. Resultados.....	18
8. Discusión	24
9. Conclusión.....	25
10. Referencias	26
11. Anexos	30
11.2 Diagrama de flujo.....	30

1. Introducción

1.1. Marco teórico

1.1.1. Menopausia y sus implicaciones

1.1.1.1. Definición

La menopausia es un hito biológico que marca el final de la capacidad reproductiva femenina. Se define clínicamente como la ausencia de menstruación durante un período continuo de 12 meses y se asocia con un declive irreversible en la función ovárica (1). Este declive resulta en disminuciones significativas en la producción de hormonas estrógeno y progesterona. Se estima que la menopausia ocurre, en promedio, a los 51 años en la mayoría de las mujeres, aunque esto puede variar según la población estudiada (2).

1.1.1.2. Los estrógenos en el cuerpo humano

Los estrógenos son un grupo de hormonas esteroideas producidas principalmente en los ovarios, pero también en menor medida en las glándulas suprarrenales y ciertos tejidos adiposos. Son producto del metabolismo del colesterol a pregnenolona y posteriormente por diferentes reacciones enzimáticas a estrógeno (3). Hay tres formas principales de estrógenos naturales en el cuerpo humano: estradiol, estrona y estriol (4).

Estradiol: Es el estrógeno más potente y predominante durante los años reproductivos de las mujeres. Es producido por los ovarios y es crítico para la función reproductiva y la salud ósea.

Estrona: Aunque menos potente que el estradiol, la estrona se convierte en estradiol en los tejidos periféricos. Después de la menopausia, cuando la producción ovárica de estrógenos disminuye, la estrona se convierte en el estrógeno predominante.

Estriol: Este es el estrógeno principal durante el embarazo y es producido por la placenta. Tiene una actividad estrogénica mucho más baja que el estradiol o la estrona.

1.1.1.3. Regulación hormonal de la matriz ósea

La matriz ósea, esencial para la estructura y función del esqueleto, está regulada por un delicado equilibrio de actividad osteoblástica (formación ósea) y osteoclástica (reabsorción ósea). Varios

factores endocrinos y paracrinicos contribuyen a este equilibrio, pero las hormonas sexuales, y en nuestro grupo poblacional los estrógenos en específico, juegan un papel crítico (5).

Los estrógenos tienen múltiples funciones anabólicas, inhiben la reabsorción ósea al limitar la formación y actividad de los osteoclastos. Además, promueven la apoptosis de los mismos, acortando su vida útil (6). Los estrógenos limitan la formación y la vida útil de los osteoclastos al inhibir la expresión de genes importantes para la diferenciación de los osteoclastos, como el factor nuclear del activador de células T (NFATc1) y la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) (7).

Además, los estrógenos promueven la apoptosis de los osteoclastos al inducir la producción de Fas ligando (FasL) en los osteoblastos, que luego se une a su receptor Fas en los osteoclastos, activando así una cascada de señalización que resulta en la muerte celular (8).

En los osteoblastos, los estrógenos promueven la proliferación y la diferenciación celular por la estimulación en la producción de factores de crecimiento como el IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1). También inducen la expresión de genes importantes para la mineralización ósea, como la osteocalcina y el colágeno tipo I (9).

Además, los estrógenos aumentan la vida útil de los osteoblastos al inhibir su apoptosis. Este efecto se logra principalmente a través de la activación de las vías de señalización de la cinasa de proteína activada por mitógenos (MAPK) y PI3K/Akt (10).

1.1.1.4. Cambios hormonales de la menopausia

La menopausia es una etapa de la vida de la mujer caracterizada por cambios hormonales significativos. Estos cambios están marcados por la disminución de la función ovárica y una consecuente reducción en la producción de las hormonas sexuales (11).

En los años previos a la menopausia, durante una fase conocida como perimenopausia, los niveles de estrógeno fluctúan y disminuyen de manera progresiva, mientras que los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) aumentan en consecuencia. Este aumento en la FSH es una respuesta del cuerpo a los niveles decrecientes de estrógeno y ocurre en un intento de estimulará los ovarios para que produzcan más estrógeno dentro de los folículos. Sin embargo, con cada

ciclo menstrual la cantidad de óvulos disminuye, por lo que la función ovárica continúa disminuyendo, y eventualmente, la producción de estrógeno se reduce permanentemente y los de FSH quedan aumentados de manera permanente (12).

La hormona antimülleriana (AMH), una glicoproteína perteneciente a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es producida por las células de la granulosa en los folículos ováricos en desarrollo, y sus niveles en sangre pueden reflejar la reserva ovárica. Los niveles de AMH disminuyen con la edad y su descenso se acelera en los años previos a la menopausia, lo que ha llevado a su uso como un indicador potencial de la llegada de la menopausia (13).

Finalmente, es importante destacar que los niveles de otras hormonas, como la hormona luteinizante (LH) y la inhibina, también cambian durante la menopausia. La LH aumenta debido a la disminución de la retroalimentación negativa hormonal. Por otro lado, los niveles de inhibina, una hormona que regula la FSH, disminuyen durante la perimenopausia y la menopausia (14).

1.1.2. Fisiopatología de la Osteoporosis

1.1.2.1. Definición y epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad metabólica del tejido óseo caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura ósea, que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y un riesgo incrementado de fracturas. La definición operativa de la osteoporosis según las guías europeas y la OMS es una DMO que es 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media para mujeres jóvenes sanas (puntaje T), medida por densitometría ósea (15).

Epidemiológicamente, la osteoporosis es una enfermedad prevalente a nivel global, que afecta aproximadamente a 200 millones de personas en todo el mundo (16). En términos de demografía, la osteoporosis es más común en mujeres que en hombres, con una proporción de aproximadamente 3 a 1, debido a factores como menor masa ósea pico y el rápido deterioro óseo que ocurre después de la menopausia por la disminución hormonal (fenómeno que no ocurre de manera tan marcada en los hombres) (17).

La osteoporosis puede llevar a fracturas por fragilidad, especialmente en las vértebras, la muñeca y la cadera. Se estima que hasta una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años experimentarán una fractura osteoporótica en su vida. La morbilidad y la mortalidad asociadas con estas fracturas son considerables, lo que subraya la importancia de la prevención, detección y tratamiento de la osteoporosis (18).

1.1.2.2. Etiología y factores de riesgo

La osteoporosis es una enfermedad con múltiples factores de riesgo que contribuyen a su etiología.

En términos generales, la etiología de la osteoporosis puede dividirse en dos categorías: osteoporosis primaria y secundaria. La osteoporosis primaria se asocia más comúnmente con la senescencia y los cambios hormonales postmenopáusicos que se mencionaron previamente (14). En contraste, la osteoporosis secundaria se debe a condiciones médicas específicas o medicamentos que afectan la remodelación ósea (19).

Los factores de riesgo para la osteoporosis se pueden dividir en no modificables y modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, la menopausia temprana, la raza (más común en personas de raza blanca y asiática), y la historia familiar de osteoporosis o fracturas de cadera (16).

Por otro lado, los factores de riesgo modificables incluyen el consumo de tabaco, el consumo excesivo de alcohol, la falta de actividad física, la nutrición inadecuada (particularmente la ingesta insuficiente de calcio y vitamina D), el bajo peso corporal y el uso de ciertos medicamentos, como los glucocorticoides. Las enfermedades crónicas como la enfermedad celíaca, la enfermedad renal crónica y ciertos trastornos endocrinos también pueden aumentar el riesgo de osteoporosis (20).

1.1.2.3 Fisiopatología de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

Como ya se mencionó, los estrógenos están fuertemente ligados a la función de remodelación ósea. La regulación de este proceso es compleja; su alteración en la menopausia es multifactorial, con muchas vías metabólicas y señalización implicadas (21).

Cuando los niveles de estrógeno disminuyen, como ocurre durante la menopausia, se pierde el efecto protector hormonal, y la actividad y vida media de los osteoclastos aumenta, lo que resulta en una mayor reabsorción ósea (6).

Los osteoblastos, también se ven afectados por los bajos niveles de estrógeno. En condiciones normales, los osteoblastos secretan osteoprotegerina (OPG), una proteína que se une al ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) e inhibe la diferenciación y actividad de los osteoclastos. Sin embargo, con bajos niveles de estrógeno, se reduce la producción de OPG, y aumenta la expresión de RANKL, favoreciendo aún más la actividad osteoclástica (22).

Además, los bajos niveles de estrógeno también aumentan la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que promueven la diferenciación y actividad de los osteoclastos, lo que contribuye a la mayor reabsorción ósea (23).

1.1.2.4. Consecuencias y complicaciones de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa que, sin ser detectada y tratada a tiempo, puede conducir a graves consecuencias y complicaciones. La más notable y debilitante de estas, son las fracturas por fragilidad, las cuales ocurren incluso después de caídas menores o traumas que normalmente no causarían daño en un hueso; o en casos graves, de manera espontánea (24).

Las fracturas de cadera son particularmente graves y representan una de las complicaciones más temidas de la osteoporosis debido a su alta morbilidad y mortalidad. Aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren una fractura de cadera no recuperan su nivel anterior de función, y alrededor del 20-30% de los pacientes mueren dentro del primer año después de la fractura (25).

Las fracturas vertebrales también son comunes y pueden conducir a dolor crónico, disminución de la altura, deformidad de la columna vertebral, y una reducción en la calidad de vida. Así mismo las personas que han tenido una fractura vertebral tienen un riesgo cinco veces mayor de sufrir fracturas vertebrales adicionales en el futuro (26).

Las fracturas de muñeca o antebrazo también son frecuentes en personas con osteoporosis y pueden afectar significativamente la capacidad para realizar tareas diarias y mantener la independencia. Estas fracturas pueden ser un signo temprano de osteoporosis y deberían obligar a una evaluación de la DMO en caso de que se asocien a traumas menores (27).

1.1.3. Métodos de Evaluación de la Osteoporosis

1.1.3.1. Densitometría Ósea: Principios y Aplicaciones

La densitometría ósea, también conocida como absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés), es la técnica estándar para medir la DMO. DXA utiliza dos haces de rayos X de energías diferentes para producir imágenes de los huesos. La cantidad de radiación absorbida por el hueso y los tejidos blandos adyacentes se mide y se utiliza para calcular la DMO (28).

Los sitios más comúnmente evaluados en DXA son la columna lumbar y la cadera, ya que estas áreas son propensas a fracturas osteoporóticas y actualmente se consideran el estándar para la medición de la DMO. La medición de la DMO proporciona un índice de la resistencia ósea y, por lo tanto, del riesgo de fractura. Los resultados de DXA se informan como un valor T, que compara la DMO del paciente con la DMO promedio de una población joven y saludable, y un valor Z, que compara la DMO del paciente con la DMO promedio de una población de la misma edad y sexo (29).

1.1.3.2. Interpretación de los resultados de la densitometría

La interpretación de los resultados de la densitometría ósea (DXA) implica la consideración de los valores T y Z. El valor T es una comparación de la densidad mineral ósea (DMO) del individuo con la DMO promedio en adultos jóvenes y saludables del mismo sexo. Este valor es esencial para el diagnóstico de la osteoporosis en la paciente post menopaúsica o en la perimenopausia. Como se mencionó previamente, un valor T de $-2,5$ o inferior en la columna vertebral lumbar, cuello de fémur o cadera total indica osteoporosis, mientras que un valor T entre $-1,0$ y $-2,5$ sugiere osteopenia o baja masa ósea (15,30).

El valor Z, por otro lado, compara la DMO del individuo con la DMO promedio en personas de la misma edad y sexo. Un valor Z de $-2,0$ o inferior se considera anormalmente bajo para la edad

del individuo y puede indicar una pérdida ósea subyacente y a menudo es suficiente para buscar causas reversibles y mantener en mayor vigilancia a las pacientes (31).

Además de los valores T y Z, la interpretación de los resultados de la DXA puede incluir la estimación del riesgo de fractura a 10 años utilizando herramientas como la calculadora de riesgo de fractura FRAX. FRAX incorpora factores de riesgo clínicos, además de la DMO del cuello del fémur, para calcular la probabilidad de fractura de cadera y de otros sitios osteoporóticos en los próximos 10 años (32).

1.1.3.3. Limitaciones de la densitometría

Aunque DXA es una herramienta valiosa en la gestión de la osteoporosis, es importante reconocer sus limitaciones. No proporciona información sobre la calidad del hueso, que también es un determinante importante de la resistencia ósea, y puede ser menos precisa en ciertas situaciones, como la obesidad, las fracturas vertebrales, la osteoartritis y las deformidades esqueléticas (33).

1.1.4. Tratamiento de la Osteoporosis: Denosumab y Bisfosfonatos

1.1.4.1. Denosumab: Mecanismo de acción, uso, efectividad y efectos secundarios

Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une e inhibe el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL). RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Al bloquear la acción de RANKL, el denosumab disminuye la formación y la actividad osteoclástica (34).

Se administra mediante inyección subcutánea cada seis meses y se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura, incluyendo aquellos que han sufrido fracturas osteoporóticas previas y aquellos que no han respondido o no toleran otros tratamientos para la osteoporosis (35).

Varios estudios han demostrado la eficacia del denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. En el estudio pivote FREEDOM, denosumab demostró una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

en comparación con el placebo. Además, denosumab mostró un aumento consistente y significativo de la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral (34).

Los efectos secundarios del uso de denosumab incluyen hipocalcemia, reacciones en el lugar de la inyección, y rara vez osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas del fémur. Como medida preventiva, los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia y se debe realizar una evaluación bucal previa al inicio del tratamiento (36).

1.1.4.2. Bisfosfonatos: Mecanismo de acción, uso, efectividad y efectos secundarios

Los bisfosfonatos actúan uniéndose a los cristales de hidroxiapatita en el hueso, cuando los osteoclastos se adhieren al hueso y comienzan la resorción, absorben los bisfosfonatos, lo que lleva a su apoptosis. De esta manera, los bisfosfonatos ayudan a mantener la densidad ósea y a prevenir las fracturas (37).

Los bisfosfonatos, incluyen el alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato. Son considerados en general la primera línea en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres. También se utilizan en el tratamiento de otras enfermedades que implican aumento de la resorción ósea, como la enfermedad de Paget, la metástasis ósea del cáncer e hipercalcemia maligna. La administración puede ser oral o intravenosa, dependiendo del fármaco en específico y de la indicación (38).

En el caso del ácido zoledrónico: El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que se administra como una infusión intravenosa de 5 mg, en 15 minutos una vez al año. Aumenta la DMO y reduce el riesgo de fractura (39)

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. También pueden aumentar la densidad mineral ósea en la columna lumbar, la cadera y otras áreas (40,41).

Los efectos secundarios incluyen gastrointestinales, como la dispepsia y la esofagitis, y que son comunes en aquellos bisfosfonatos de administración oral. Otros efectos secundarios incluyen dolor musculoesquelético, hipocalcemia y, raramente, osteonecrosis de la mandíbula y fracturas

atípicas del fémur, a menudo con administración intravenosa (42). También se ha descrito una posible asociación con el desarrollo de fibrilación auricular, aunque los datos son inconsistentes (43).

Cabe mencionar que todo tratamiento antirresortivo o formador óseo debe de ir acompañado de Calcio y Vitamina D, además de que la terapia hormonal de reemplazo funciona como adyuvante en la prevención de Osteoporosis y no como tratamiento cuando está establecida. (44, 45)

1.2. Justificación

La osteoporosis es una enfermedad de alta prevalencia en mujeres postmenopáusicas, contribuyendo significativamente a la morbilidad y mortalidad en esta población debido a su asociación con fracturas. Los bisfosfonatos y denosumab son dos tipos de tratamientos utilizados para reducir la pérdida ósea y prevenir fracturas en pacientes con osteoporosis. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura científica sobre la eficacia relativa de estos dos tratamientos. Por lo que este estudio podría ser útil para determinar la eficacia de ambos y establecer recomendaciones de tratamiento en una de las patologías más prevalentes a nivel mundial.

2. Planteamiento del problema

En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, existen evidencias que sugieren tanto a los bisfosfonatos como al denosumab como terapias efectivas para prevenir la pérdida ósea. Sin embargo, existe una falta de claridad en cuanto a cuál de estos tratamientos tiene un mayor impacto sobre los valores de densitometría ósea (puntaje T y Z). Esta falta de información puede llevar a una incertidumbre en la selección del tratamiento más adecuado para las pacientes.

3. Pregunta de investigación

¿Cómo cambian los valores de densitometría ósea (puntaje T y Z) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis después de los 12 meses de tratamiento con denosumab en comparación con ácido zoledrónico?

4. Hipótesis

El uso de denosumab presentará un mayor puntaje en los parámetros T en densitometría, comparado contra ácido zoledrónico en mujeres postmenopáusicas, a los 12 meses de su uso.

Hipótesis alterna

Hipótesis alterna (HA): El uso de denosumab será superior al uso de bisfosfonatos para mejorarlos parámetros de los puntajes T en densitometrías en mujeres postmenopáusicas a los 12 meses de su uso.

4.1. Hipótesis nula

Hipótesis alterna (H0): No habrá diferencias en los parámetros de los puntajes T en densitometrías en mujeres postmenopáusicas a los 12 meses de uso de denosumab comparado con ácido zoledrónico.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Determinar el efecto de denosumab en comparación con ácido zoledrónico en los valores de densitometría ósea (valores T) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis después de un año de tratamiento.

5.2. Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de las pacientes con osteoporosis que inician bisfosfonato o denosumab
2. Medir los valores iniciales de densitometría ósea (valores T) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que están iniciando tratamiento con denosumab o ácido zoledrónico.
3. Evaluar los valores de densitometría ósea (valores T) después de un año de tratamiento con denosumab o bisfosfonatos en este grupo de mujeres.
4. Comparar los cambios en los valores de densitometría ósea (valores T) después de un año de tratamiento con denosumab en comparación con los bisfosfonatos.

6. Metodología

6.1. Sitio del estudio

El estudio se realizó en el servicio de Climaterio del Hospital de la Mujer, un hospital de referencia de Ginecología y Obstetricia de la Ciudad de México.

6.2. Población del estudio

La población del estudio estuvo compuesta por mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis que han recibido tratamiento con denosumab o ácido zoledrónico en el último año.

6.3. Tipo de estudio

Este es un estudio de cohorte retrospectivo. Utilizaremos registros médicos para identificar a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que han sido tratadas con denosumab o ácido zoledrónico, y evaluaremos los cambios en sus valores de densitometría ósea (valores T) después de un año de tratamiento.

6.4. Características del estudio

Por su naturaleza de cohorte retrospectiva el estudio es longitudinal, retrospectivo, analítico y observacional.

6.5. Criterios de selección

6.5.1 Criterios de inclusión

Serán incluidas en el estudio expedientes de pacientes:

- Mujeres mayores a 45 años con diagnóstico de menopausia
- Mujeres con una densitometría basal con un T score por lo menos a -2.5 desviaciones estándar.
- Mujeres que hayan recibido manejo con denosumab o ácido zoledrónico por lo menos 3 meses previo al inicio del estudio.

6.5.2. Criterios de exclusión

Los expedientes de pacientes serán excluidos en el estudio si:

- La paciente inició bisfosfonatos y denosumab al mismo tiempo.
- Las pacientes cuentan con diagnóstico de falla ovárica prematura.
- Pacientes con densitometrías medidas por un método distinto a DXA.
- Pacientes con cáncer metastásico a hueso o enfermedad de Paget.
- Uso de otros antirresortivos previos diferentes a los evaluados en el estudio.

6.5.3 Criterios de eliminación

Los expedientes de pacientes serán eliminados durante la evaluación si:

- La paciente no cuenta con al menos una densitometría posterior al inicio del antirresortivo.
- La paciente haya perdido seguimiento posterior al inicio del antirresortivo.
- La paciente haya expresado de manera escrita en el expediente su desacuerdo para participar en algún tipo de estudio.
- La paciente haya cambiado de manejo antes de los 3 meses de seguimiento.

6.6 Tamaño de la muestra

Por la naturaleza del estudio y dado que sólo se realizará el seguimiento de 1 año no amerita cálculo de la muestra.

6.7. Descripción operativa del estudio

Este es un estudio de cohorte retrospectivo que se llevará a cabo en el Hospital de la Mujer. La población del estudio se compone de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con osteoporosis que han estado en tratamiento con denosumab o ácido zoledrónico desde 2022 hasta la fecha actual.

Se aprecia que el inicio de tratamiento de Denosumab se indicó a pacientes que fueron previamente tratadas con algún bifosfonato, sin respuesta al mismo o que presentaron meseta. Además de indicarse acorde a disponibilidad del fármaco en aquellas pacientes con DMOT Score menor de -3.0. El ácido zoledrónico se indicó en pacientes de primera vez con diagnóstico de

Osteoporosis por densitometría por su accesibilidad y administración anual, además de considerarse primera línea de tratamiento parenteral, en pacientes con alteraciones gastrointestinales que no pudiera tolerar bifosfonato oral.

Para la recopilación de datos, se revisarán los registros médicos de las pacientes para identificar aquellas que cumplan con los criterios de inclusión así mismo, se aplicarán los criterios de exclusión y eliminación mencionados previamente. Así mismo en dichos registros se mantiene la vigilancia de la aplicación del Denosumab y Acido zoledrónico, debido a que por su vía de administración parenteral éste se da a nivel intrahospitalario en el área de Oncología Médica.

A partir de estos registros, se recogerán datos en el inicio del tratamiento y en los seguimientos a los 12 meses. Los datos incluirán las variables dependientes (cambios en los valores de densitometría ósea T y Z) y las variables independientes y de confusión como el tipo de tratamiento para la osteoporosis, la edad, el índice de masa corporal, el uso de tabaco, el consumo de alcohol, el uso de esteroides, niveles de vitamina D, entre otros, la historia de fracturas y la duración de la menopausia.

Se hará un análisis estadístico para evaluar la influencia del tipo de tratamiento (denosumab vs bisfosfonatos) en los cambios en los valores de densitometría ósea, ajustando por las variables de confusión.

El estudio se llevará a cabo cumpliendo con las normativas éticas para la investigación con seres humanos, protegiendo la privacidad y confidencialidad de las pacientes y utilizando los datos solo para fines de la investigación. Todas las etapas del estudio se documentarán detalladamente para asegurar la transparencia y replicabilidad del estudio.

6.8. Descripción de las variables

Nombre	Tipo	Indicador
T score femoral al inicio	Numérica (cuantitativa) Continua Dependiente	Todos los números reales del ∞ al $-\infty$
T score femoral a los 12 meses	Numérica Continua Dependiente	Todos los númerosreales del ∞ al $-\infty$
T score lumbar al inicio	Numérica Continua Dependiente	Todos los númerosreales del ∞ al $-\infty$
Antirresortivo	Catégorica (cualitativa) Nominal Independiente	Denosumab Zoledronato
Edad.	Numérica Discreta Dependiente	Del 40 al infinito, incluyendo sólo los números naturales
Índice de masa corporal (IMC).	Numérica Continua Dependiente	Del 0 al infinito, incluyendo todos los números positivos
Consumo de tabaco.	Catégorica Nominal Dependiente	Si (1) No (0)
Consumo de alcohol.	Catégorica Nominal Dependiente	Si (1) No (0)
ERC G IV o V	Catégorica Nominal Dependiente	Si (1) No (0)
Tiempo de menopausiaal inicio del estudio	Numérica Continua Dependiente	Del 0 al infinito, incluyendo todos los números positivos
Uso de esteroides	Catégorica Nominal Dependiente	Si (1) No (0)
Nivel de vitamina D al inicio	Numérica Continua Dependiente	Del 0 al infinito, incluyendo todos los números positivos
Nivel de vitamina D a los 12 meses	Numérica Continua Dependiente	Del 0 al infinito, incluyendo todos los números positivos
Fracturas previas	Catégorica Nominal Dependiente	Si (1) No (0)
Tratamiento reemplazo hormonal	Catégorica, Nominal Dependiente	Si (1) No (0)

6.9. Análisis estadístico

Análisis descriptivo: Se presentarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviaciones estándar para las variables continuas que sigan una distribución normal, mientras que mediana y rangos intercuartiles para las que no. Las distribuciones se visualizarán mediante gráficos de barras y de cajas.

Pruebas de normalidad: Se llevarán a cabo pruebas de normalidad (como la prueba de Shapiro-Wilk) para las variables continuas, con el fin de determinar si se utilizarán pruebas paramétricas o no

Comparación de grupos: Se utilizarán pruebas t de Student para comparar las medias de los valores de densitometría ósea (valores T) entre los dos grupos de tratamiento (denosumab vs bisfosfonatos) previo al tratamiento y al año del mismo y un ANOVA de medidas repetidas para comprar los cambios basales y en las otras mediciones entre cada grupo. En caso de que los datos no sigan una distribución normal, se utilizarán pruebas no paramétricas, como la prueba de Mann-Whitney U.

Análisis de covariables: Se realizará un análisis de covarianza (ANCOVA) para ajustar las comparaciones entre los grupos de tratamiento por posibles variables de confusión, como la edad, el índice de masa corporal, el uso de tabaco, el consumo de alcohol, las enfermedades crónicas, el uso de otros medicamentos que puedan afectar la densidad ósea, la historia de fracturas y la duración de la menopausia.

Análisis de regresión: Se realizarán análisis de regresión lineal o logística, según corresponda, para examinar las relaciones entre las variables y para identificar los predictores independientes de los cambios en los valores de densitometría ósea.

Verificación de supuestos: Para todos los análisis inferenciales, se verificarán los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas. En caso de que se violen los supuestos, se utilizarán métodos alternativos apropiados.

Nivel de significación: Todos los test serán bilaterales, y se considerará un nivel de significación de 0,05. Los intervalos de confianza se calcularán al 95% según sea el caso.

6.10. Aspectos éticos

Este estudio se adherirá estrictamente a los principios éticos y será aprobado por el Comité de Bioética del hospital previo a su inicio. Siendo una cohorte retrospectiva, el estudio no requerirá de consentimiento informado debido a que no interfiere en la atención médica de las pacientes ni modifica su curso de tratamiento, además de que todos los datos serán manejados de manera anónima para garantizar la confidencialidad. La privacidad de los pacientes será respetada en todo momento y los datos recopilados serán utilizados exclusivamente para fines de investigación, de acuerdo con el reglamento de la Ley General de salud de investigación para la salud, Artículo 17; considerándose como investigación sin riesgo.

7. Resultados

De los 100 registros obtenidos, posterior a revisar sus respectivos expedientes se observó que en 31 de estos casos (31%) había información faltante en cuanto al tratamiento antirresortivo utilizado, por lo que fueron excluidas esas pacientes del estudio, quedando únicamente 69 pacientes para el análisis. Se optó que, para el resto de las pacientes de la muestra, en caso de faltar otro dato se realizaría imputación de medias, teniendo en cuenta que eso podría afectar la desviación estándar y varianza de los resultados.

Previo al análisis descriptivo e inferencial de los datos, las variables numéricas fueron sometidas a pruebas de Shapiro-Wilk (Tabla 1.). En dichas pruebas se observó que todas las pruebas tuvieron un valor p mayor a 0.05 por lo que consideraron como variables numéricas que seguían una distribución normal y fueron expresadas en medias y desviación estándar, y se utilizaron pruebas paramétricas cuando fue el caso.

En la tabla 2 se describen las características demográficas de los pacientes, expresando en medias y desviaciones estándar las variables numéricas, y en frecuencia y proporción las categóricas. La edad promedio fue de 60.77 años con una DE de 8.70 años. Los valores iniciales del T score en la cabeza femoral y en la vértebra lumbar mostraron un promedio de -1.80 y -2.99 con una DE de 1.01 y 0.53 respectivamente; al año, estos valores se ajustaron a -1.53 y -2.61, manteniendo la misma DE para la cabeza femoral y 0.61 para la vértebra lumbar. El peso y la talla promedio de la población fueron de 58.16 kg con una DE de 11.99 y 1.51 m con una DE de 0.07, respectivamente, lo que

resulta en un IMC medio de 25.21 con una DE de 3.93. El tiempo promedio desde la menopausia fue de 13.27 años con una DE de 8.17. En cuanto a los niveles de vitamina D, al ingreso se tuvo una media de 24.24 con una DE de 8.14, y al año, estos se elevaron a 33.33 con una DE de 11.91. En relación con las condiciones y antecedentes, el 9% eran fumadores, el 5% consumían alcohol y también un 5% hacía uso de esteroides. El 11% tenía un antecedente de fractura y el 7% estaba bajo terapia de reemplazo hormonal. De manera interesante, ningún grupo.

En cuanto al tipo de tratamiento antirresortivo utilizado, se dividieron a los pacientes en tres grupos, el primero recibió únicamente ácido Zoledrónico, el segundo únicamente denosumab y el último recibió primero denosumab (1 dosis) y posteriormente el bisfosfonato. Este ajuste se realizó debido a un desabasto en nuestra institución. Del total de pacientes estudiados, el 53.62% (37 pacientes) recibió Ácido Zoledrónico, el 34.78% (24 pacientes) fue tratado con Denosumab, y una proporción menor, el 11.59% (8 pacientes), recibió una combinación de Zoledrónico y Denosumab (Tabla 3 y Figura 1).

Posterior a esto se realizó un análisis descriptivo de las variables generales por cada grupo de tratamiento.

Para los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico, la edad promedio fue de 60.59 años con una DE de 7.4 años. Estos individuos presentaron un T score inicial en la cabeza femoral de -1.84, que aumentó a -1.5 al año, con DE de 0.8 y 1.17, respectivamente. En la vértebra lumbar, comenzaron con un T score de -2.89, que mejoró a -2.51 al cabo de un año. En términos de medidas físicas, su peso promedio fue de 57.95 kg y su estatura media fue de 1.52 m, dando como resultado un IMC promedio de 24.76. También reportaron un tiempo promedio desde la menopausia de 11.4 años y niveles de vitamina D de 25.65 al inicio, que aumentaron a 34.72 al año.

Por otro lado, los pacientes que recibieron Denosumab tuvieron una edad promedio similar de 60.6 años, pero con una mayor variabilidad (10 años). Su T score en la cabeza femoral al inicio fue de -1.76 y se modificó ligeramente a -1.57 al año. En cuanto a la vértebra lumbar, estos pacientes comenzaron con un T score más bajo de -3.1, que disminuyó ligeramente a -2.71 al cabo de un año. Estos pacientes pesaban en promedio 58.5 kg, con una estatura promedio de 1.5 m, lo que se traduce en un IMC de 25.6. Reportaron un tiempo promedio desde la menopausia más prolongado de 15.2 años y niveles iniciales de vitamina D de 22.5, que aumentaron a 32 al año.

Para determinar si hubo un cambio estadísticamente significativo entre el primer valor del T score

de la densitometría con la segunda medición tanto para cabeza femoral como columna lumbar se realizó una prueba de t para muestras pareadas, con valores p de 0.03 y <0.001 respectivamente, sugiriendo que existe un aumento en la densidad mineral ósea posterior al año de tratamiento antirresortivo.

Finalmente, en el grupo que combinó Zoledrónico y Denosumab, la edad promedio fue la más alta, con 67.8 años y una variabilidad de 13 años. Este grupo comenzó con un T score en la cabeza femoral de -1.6, que mejoró a -1.3 al año. En la vértebra lumbar, comenzaron con un T score de -2.7 y mostraron poca variación, terminando con -2.5 al año. Pesaban un poco menos, con un promedio de 54.2 kg, y tenían una estatura menor de 1.43 m, resultando en un IMC más alto de 26.5. A pesar de su mayor edad, su tiempo promedio desde la menopausia fue de 14 años, con niveles iniciales de vitamina D de 27.3, que descendieron ligeramente a 30.1 al año. En cuanto a hábitos y antecedentes, por las bajas frecuencias de estas variables en la muestra general, se observaron varias variables sin valores positivos en los diferentes grupos de tratamiento.

Para determinar si existían diferencias entre las variables para cada grupo de tratamiento, se sometieron los resultados a un análisis de varianza (ANOVA) los cuales, de manera relevante, no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para las variables estudiadas (Tabla 5). En específico, no se encontraron diferencias significativas en la edad ($p=0.75$), T score de la cabeza femoral al inicio ($p=0.75$) ni al año ($p=0.91$), T score de la vértebra lumbar al inicio ($p=0.35$) ni al año ($p=0.38$), peso ($p=0.99$), talla ($p=0.15$), IMC ($p=0.44$), tiempo de menopausia ($p=0.16$) y niveles de vitamina D tanto al ingreso ($p=0.37$) como al año ($p=0.43$). Por otra parte, por contar con mediciones menores a 5, las variables cualitativas no fueron candidatas a análisis por Chi-cuadrado.

Por último, se decidió realizar ANOVAs para las mediciones del T score por cada grupo de tratamiento. En el grupo tratado con Ácido Zoledrónico, no se encontraron diferencias significativas en el T score de la cabeza femoral ($p=0.08$); sin embargo, hubo un cambio significativo en el T score de la vértebra lumbar ($p=0.001$). Para el grupo tratado con Denosumab, el T score de la cabeza femoral no mostró diferencias significativas ($p=0.23$), pero se identificó un cambio altamente significativo en el T score de la vértebra lumbar ($p<0.001$). En el grupo que combinó Zoledrónico con Denosumab, las diferencias en el T score de la cabeza femoral no fueron significativas ($p=0.14$), y el T score de la vértebra lumbar estuvo cerca de la significancia ($p=0.07$).

Figuras y Tablas

Tabla 1. Resultados de las pruebas de normalidad por Shapiro Wilk.

Variable	Valor p
Edad	0.59
T score de cabeza femoral al inicio	0.88
T score de cabeza femoral al año	0.13
T score vertebra lumbar al inicio	0.10
T score vertebra lumbar al año	0.31
Peso	0.80
Talla	0.78
IMC	0.82
Tiempo de menopausia	0.06
Niveles de vitamina D al ingreso	0.13
Niveles de vitamina D al año	0.15

Tabla 2. Características demográficas generales de nuestra población.

Variable	Media/Frecuencia	DE / Proporción
Edad	60.77	8.70
T score de cabeza femoral al inicio	-1.80	1.01
T score de cabeza femoral al año	-1.53	1.01
T score vertebra lumbar al inicio	-2.99	0.53
T score vertebra lumbar al año	-2.61	0.61
Peso	58.16	11.99
Talla	1.51	0.07
IMC	25.21	3.93
Tiempo de menopausia	13.27	8.17
Niveles de vitamina D al ingreso	24.24	8.14
Niveles de vitamina D al año	33.33	11.91
Tabaquismo	4	0.09
Alcoholismo	2	0.05
Uso de esteroides	2	0.05
Antecedente de fractura	5	0.11
Terapia de reemplazo hormonal	3	0.07
Enfermedad renal crónica	0	0

Tabla 3. Tipo de tratamiento antirresortivo indicado a las pacientes.

Tipo de tratamiento	Frecuencia	Proporción
Ac. Zoledrónico	37	53.62
Denosumab	24	34.78
Zoledrónico + denosumab	8	11.59

Figura 1. Frecuencias de los distintos tratamientos.

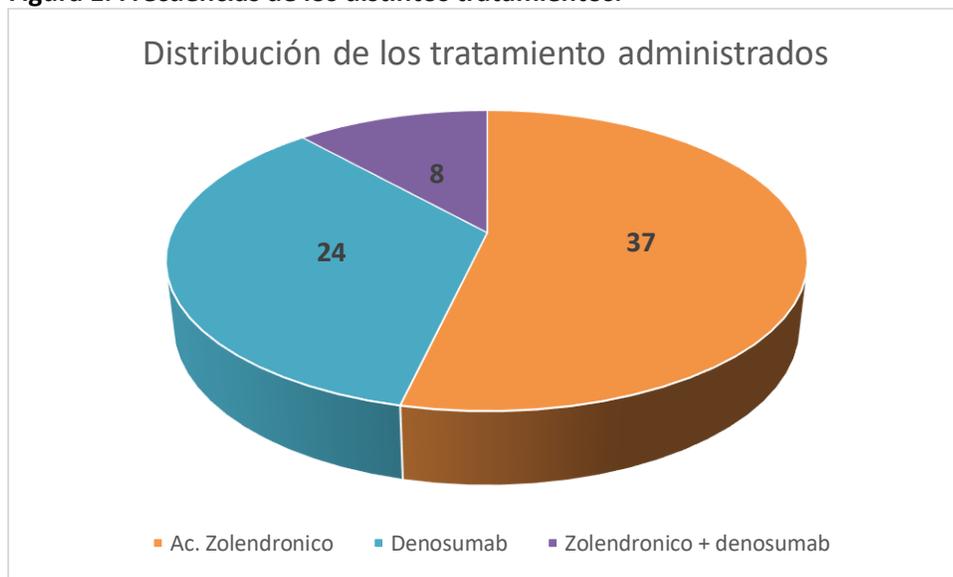


Tabla 4. Características demográficas por grupo de tratamiento

Variable	Ac. Zoledrónico	Denosumab	Zoledrónico + denosumab
Edad	60.59 (7.4)	60.6 (10)	67.8 (13)
T score de cabeza femoral al inicio	-1.84 (0.8)	-1.76 (1.1)	-1.6 (0.8)
T score de cabeza femoral al año	-1.5 (1.17)	-1.57 (0.8)	-1.3 (0.7)
T score vertebra lumbar al inicio	-2.89 (0.35)	-3.1 (0.6)	-2.7 (1)
T score vertebra lumbar al año	-2.51 (0.59)	-2.71 (0.6)	-2.5 (0.9)
Peso	57.95 (11)	58.5 (13)	54.2 (10)
Talla	1.52 (0.07)	1.5 (0.06)	1.43 (0.1)
IMC	24.76 (3.8)	25.6 (4.2)	26.5 (6.2)
Tiempo de menopausia	11.4 (6)	15.2 (9.8)	14 (7)
Niveles de vitamina D al ingreso	25.65 (8.7)	22.5 (7.4)	27.3 (9.9)
Niveles de vitamina D al año	34.72 (11)	32 (13)	30.1 (12)
Tabaquismo	2 (5)	2 (8)	0 (0)
Alcoholismo	1 (2.7)	1 (4)	0 (0)
Uso de esteroides	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Antecedente de fractura	1 (2.7)	4 (16)	0 (0)
Terapia de reemplazo hormonal	2 (5)	1 (4)	0 (0)

Tabla 5. Resultados de la prueba de análisis de varianza (ANOVA).

Variable	Valor p
Edad	0.75
T score de cabeza femoral al inicio	0.75
T score de cabeza femoral al año	0.91
T score vertebra lumbar al inicio	0.35
T score vertebra lumbar al año	0.38
Peso	0.99
Talla	0.15
IMC	0.44
Tiempo de menopausia	0.16
Niveles de vitamina D al ingreso	0.37
Niveles de vitamina D al año	0.43

Tabla 6. ANOVAs de las mediciones del T score por grupo de tratamiento.

Tratamiento	Variable	Valor p
Ac. Zoledrónico	T score de cabeza femoral	0.08
	T score vertebra lumbar	0.001
Denosumab	T score de cabeza femoral	0.23
	T score vertebra lumbar	<0.001
Zoledrónico + denosumab	T score de cabeza femoral	0.14
	T score vertebra lumbar	0.07

8. Discusión

La osteoporosis postmenopáusica constituye una de las patologías de mayor prevalencia en la población femenina mayor de 50 años. En este estudio, se describieron las características demográficas y clínicas de los pacientes con osteoporosis postmenopáusica, así como los efectos del tratamiento antirresortivo en su densidad mineral ósea.

La edad promedio de los pacientes en nuestro estudio fue similar a la reportada en la literatura, lo que confirma que la osteoporosis postmenopáusica afecta predominantemente a mujeres mayores [46]. Nuestros hallazgos de T scores iniciales promedio de -1.80 en la cabeza femoral y de -2.99 en la vértebra lumbar respaldan la gravedad de la enfermedad en la población estudiada, sin embargo, de manera interesante, los resultados muestran mayor desmineralización ósea en el grupo de vértebra lumbar, lo que va en contra de lo publicado en el reporte CAMOS [47].

En acuerdo con lo que existe descrito en la literatura actual, se observó que en nuestras pacientes hubo un aumento en el valor del T score 1 año después de tratamiento, lo cual confirma lo ya descrito en cuanto a que los tratamientos antirresortivos han demostrado aumentar la DMO en las pacientes postmenopáusicas, disminuyendo así el riesgo de fracturas [48,49]. En nuestro análisis por subgrupos se observó que existe una mejoría en los puntajes para columna lumbar pero no para cabeza femoral, lo cual va en contra de lo descrito, donde normalmente la mejoría se observa en ambas mediciones [50,51]

Los resultados del ANOVA no revelaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento, lo cual va en contra de lo descrito en la literatura, donde se ha observado que el denosumab parece ser superior a los bifosfonatos en el tratamiento de osteoporosis [52].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, es un estudio unicéntrico, lo que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones y contextos. En segundo lugar, la naturaleza retrospectiva de la investigación puede introducir sesgos de selección y de información. Esta retrospectividad también puede haber contribuido a la pérdida notable de información, no teniendo suficientes datos en un 31% de los pacientes para realizar el análisis. Esta pérdida significativa puede afectar la validez interna y reducir la potencia estadística. Por último, la presencia de valores faltantes en algunas variables puede introducir sesgos en los análisis y reducir la precisión de nuestras estimaciones. Estos factores, en conjunto, deben ser tenidos en cuenta al evaluar la relevancia y aplicabilidad clínica de nuestros

hallazgos.

9. Conclusión

La osteoporosis postmenopáusica es una entidad clínica de creciente importancia debido al envejecimiento de la población. La pérdida progresiva de densidad mineral ósea, característica de esta condición, puede conducir a un mayor riesgo de fracturas, afectando significativamente la calidad de vida. Los tratamientos antirresortivos, como el Ácido Zoledrónico y el Denosumab, han surgido como terapias principales para combatir esta pérdida ósea.

Nuestros hallazgos revelan que tanto el Ácido Zoledrónico como el Denosumab (y no así su combinación) poseen un efecto positivo en la densidad mineral ósea en pacientes postmenopáusicas, evidenciado por el incremento en los valores del T score en la columna lumbar tras un año de tratamiento. Aunque hubo diferencias en las otras mediciones, no se llegó a una significancia estadística. Es imperativo que investigaciones futuras, de naturaleza multicéntrica y prospectiva, se realicen para validar y profundizar en nuestros resultados, proporcionando así una perspectiva más integral sobre la eficacia y seguridad de estos tratamientos en el largo plazo

10. Referencias

1. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. Vol. 866, World Health Organization technical report series. Switzerland; 1996.
2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;175(4):531–9.
3. Allen JJ, Herrick SL, Fortune JE. Regulation of steroidogenesis in fetal bovine ovaries: differential effects of LH and FSH. *J Mol Endocrinol.* 2016 Nov;57(4):275–86.
4. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, et al. Estrogen--the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev.* 2005 May;26(3):322–30.
5. Lisco G, Triggiani D, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, Piazzolla G, et al. Endocrine, Metabolic, and Immune Pathogenesis of Postmenopausal Osteoporosis. Is there a Therapeutic Role in Natural Products? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023 Mar;
6. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):279–302.
7. Krum SA. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone. *J Cell Biochem.* 2011 Feb;112(2):401–8.
8. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med.* 1996 Oct;2(10):1132–6.
9. Southmayd EA, De Souza MJ. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2017 Feb;32:2–13.
10. Almeida M, Martin-Millan M, Ambrogini E, Bradsher R 3rd, Han L, Chen X-D, et al. Estrogens attenuate oxidative stress and the differentiation and apoptosis of osteoblasts by DNA-binding-independent actions of the ERalpha. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2010 Apr;25(4):769–81.
11. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest.* 1975 Apr;55(4):699–706.
12. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Apr;81(4):1495–501.
13. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370–85.
14. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2016 Apr;25(4):332–9.
15. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019 Jan;30(1):3–44.
16. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):46–56.

17. De Martinis M, Sirufo MM, Polsinelli M, Placidi G, Di Silvestre D, Ginaldi L. Gender Differences in Osteoporosis: A Single-Center Observational Study. *World J Mens Health*. 2021 Oct;39(4):750–9.
18. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Dec;17(12):1726–33.
19. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet (London, England)*. 2019 Jan;393(10169):364–76.
20. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
21. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet (London, England)*. 2011 Apr;377(9773):1276–87.
22. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008 May;473(2):139–46.
23. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006 May;116(5):1186–94.
24. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet (London, England)*. 2002 May;359(9319):1761–7.
25. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar;152(6):380–90.
26. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1999 Jun;159(11):1215–20.
27. Wu JC, Strickland CD, Chambers JS. Wrist Fractures and Osteoporosis. *Orthop Clin North Am*. 2019 Apr;50(2):211–21.
28. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007 Aug;83(982):509–17.
29. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Vol. 43, Bone. United States; 2008. p. 1115–21.
30. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1994 Aug;9(8):1137–41.
31. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004 May;164(10):1108–12.
32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Apr;19(4):385–97.
33. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International

- Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;16(4):455–66.
34. Cummings 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 Aug;361(8):756–65.
 35. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Mar;27(3):694–701.
 36. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, 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 Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):513–23.
 37. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Jun;19(6):733–59.
 38. Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess*. 2016 Oct;20(78):1–406.
 39. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. PMID: 17476007.
 40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet (London, England)*. 1996 Dec;348(9041):1535–41.
 41. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA*. 1999 Oct;282(14):1344–52.
 42. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1555–65.
 43. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med*. 2008 Apr;168(8):826–31.
 44. (zoledronic acid) injection package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2020 Apr.
 45. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la Osteoporosis en el adulto, México, Secretaría de Salud, 2006

46. Kanis JA. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*, 359(9321), 1929-1936.
47. Leslie WD, et al; CaMos Research Group. Spine-hip T-score difference predicts major osteoporotic fracture risk independent of FRAX[®]: a population-based report from CAMOS. *J Clin Densitom*. 2011 Jul-Sep;14(3):286-93.
48. Byun JH, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon BH, Ha YC. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab*. 2017 Feb;24(1):37-49.
49. Cummings SR., et al. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 756-765.
50. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *HSS J*. 2016 Feb;12(1):66-73.
51. Ferrari S, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):1033-1040.
52. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J*. 2019 Jul;60(7):364-378.

11. Anexos

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	MAYO-JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
ELABORACION DE PROTOCOLO	■			
ELABORACION DE BASE DE DATOS		■		
ANALISIS ESTADISTICO		■		
DISCUSION Y CONCLUSIONES			■	
REVISION DE TESIS			■	
ENTREGADE TRABAJO FINAL				■

11.2 Diagrama de flujo

