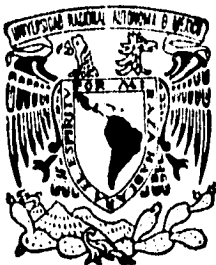


11227

74
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

E.N.E.P. IZTACALA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

EFECTOS DEL DICLOFENAC EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A
DR. ANGEL MIRANDA BETANCOURT



IMSS

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

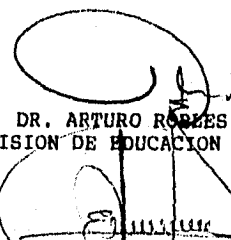
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

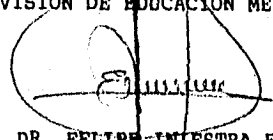
HOJA DE AUTORIZACION




DR. ALBERTO FRATI MUNARI
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA

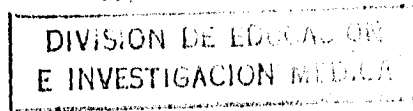

DR. RAUL ARIZA ANDRACA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA


DR. ARTURO ROJAS PARAMO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION


DR. FELIPE INIESTRA FLORES
ASESOR TITULAR


DR. RICARDO AMILO DELGADO
ASESOR ADJUNTO

hospital de especialidades



AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: Porque con sacrificios y trabajo siempre me apoyaron a seguir adelante.

A ELISA: Porque en las buenas y en las malas ha estado conmigo dandome ánimo.

A MIS ASESORES: Porque gracias a ellos se pudo realizar este trabajo.

INDICE

CONTENIDO	PAG.
ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
HIPOTESIS	5
TIPO DE ESTUDIO	6
VARIABLES	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFIA	17

ANTECEDENTES

La Osteoporosis es un término que se utiliza para definir cualquier enfermedad que produce una reducción de la masa ósea por unidad de volumen. Se caracteriza por disminución de la masa ósea, lo que implica que la tasa de resorción de hueso es superior a la de la síntesis, esta diferencia aumenta con la menopausia. (12)

En las mujeres, la pérdida de hueso cortical se acelera alrededor de la menopausia, también la pérdida del hueso se acelera en esta etapa. (4)

El hecho de que la pérdida acelerada del hueso acompañe a la menopausia en algunas mujeres y que la osteoporosis prematura se presente después de la ooforectomía bilateral antes de la menopausia normal, sugiere que los estrógenos participan en forma importante para evitar la pérdida ósea. No se conoce el mecanismo por el que los estrógenos inhiben la resorción ósea in vivo. Se piensa que los estrógenos pueden afectar el hueso indirectamente inhibiendo la síntesis de PGE 2 endógena. (13,15,18)

Las mujeres osteoporóticas muestran una mayor incidencia de abuso del tabaco; este afecta directamente la remodelación ósea y ejerce efectos secundarios sobre la función ovárica. (1)

Se han utilizado diversos medicamentos para disminuir la resorción ósea, actualmente se estudia el posible efecto de los inhibidores de prostaglandinas. (2,11,17) El sitio de acción de las prostaglandinas es desconocido. Los receptores para prostaglandinas están presentes en las membranas celulares de osteoblastos y osteoclastos. La sensibilidad de osteoclastos para la inhibición por prostaglandinas sugiere que esta puede jugar un papel fisiológico como agente del control local de resorción ósea osteoclástica. Se conoce que produce prostaglandinas incluyendo PGI₂. (7,21)

El Diclofenac puede inhibir la resorción ósea por uno o más mecanismos que no afectan la síntesis de prostaglandinas. El Diclofenac parece reducir las concentraciones intracelulares del araquidonato libre en los leucocitos, quizá alterando la relación de los ácidos grasos. (24)

El presente estudio para establecer los efectos del Diclofenac en la hipercalciuria de mujeres postmenopáusicas, esta basado en un estudio previo que se realizó in vitro en una publicación de Abril de 1994 en el American Journal. Nosotros realizamos el estudio determinando solamente la relación calcio/creatinina, ya que por los pocos recursos con que contamos, es el más confiable.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Diclofenac sódico, disminuye la hipercalciuria
en mujeres postmenopáusicas?

OBJETIVOS

Determinar si el Diclofenac sódico disminuye la -
hipercalciuria en mujeres postmenopáusicas.

H I P O T E S I S

Hipótesis 0: La hipercalciuria de mujeres postmenopáusicas no disminuye con la administración de Diclofenac sódico.

Hipótesis 1: La hipercalciuria de mujeres postmenopáusicas disminuye con la administración de Diclofenac sódico.

T I P O D E E S T U D I O

PROLECTIVO

LONGITUDINAL

EXPERIMENTAL

COMPARATIVO

V A R I A B L E S

Variable Dependiente: Hipercalciuria

Variable Independiente: Diclofenac sódico

Variable Confusora: Retención de sodio

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" se estudiarán 4 personas del sexo femenino, entre la edad de 50 a 68 años, a las que se les determinara hipercalcemia basal para ingresarlas al protocolo de manejo con Diclofenac. Estas pacientes deben ser postmenopáusicas, que no hayan recibido tratamiento previo con hormonas, tiazidas o algún medicamento que altere el funcionamiento renal.

Los pacientes serán captados en la Consulta Externa y -- de ingresar al protocolo de estudio se internarán en la -- Unidad Metabólica, donde desde su ingreso se le realizarán estudios de laboratorio, como son la toma de calcio, fósforo, creatinina, tanto sérica como urinaria y se determinará con estos la relación calcio/creatinina y la depuración de creatinina.

A su ingreso se solicitará su consentimiento por escrito, explicándole el procedimiento a seguir.

Los criterios de inclusión al estudio, son mujeres postmenopáusicas entre 50-68 años, con calciuria mayor de 0.150. Los criterios de no inclusión son pacientes con enfermedad endocrinológica (acromegalia, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo); pacientes con resección intestinal, que hayan -- recibido tratamiento previo con medicamentos que alteran -- el funcionamiento renal; calciuria menor de 0.150; ingesta

de cafeína mayor de 100mg diarios; tabaquismo; hepatopatía. Los criterios de exclusión serán los que tengan dieta inadecuada, intolerancia al Diclofenac y abandono del estudio.

Como se menciono las pacientes ingresarán a la Unidad - Metabólica, se realizara nuevamente hipercalciuria basal y se iniciara durante una semana una dieta con 400mg de calcio y normal en sodio y potasio. Todos los días se hará la determinación del calcio, creatinina, fósforo, urinario y sérico; determinando la media de los resultados y a la semana siguiente se les administrará Diclofenac sódico a dosis de 50mg c/8h. En la misma forma se determinará el calcio, fósforo, creatinina, sérica y urinaria; se determinará la depuración de creatinina y se hará la relación calcio/creatinina.

RESULTADOS

En La Unidad Metabólica se estudiaron 4 pacientes del - sexo femenino entre 50-60 años (59 años). Con un periodo - de menopausia de 8-12 años (10.5 años).

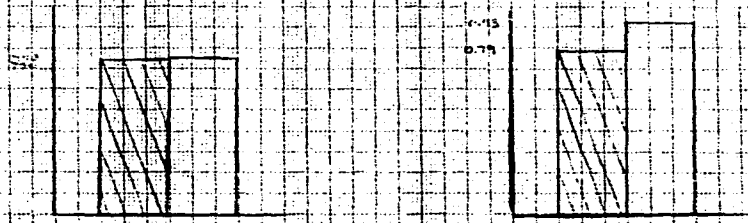
A cada paciente se ingreso por un periodo de 2 semanas, administrando una dieta de 400mg de calcio en la primera y 50mg c/8h durante la segunda. Durante su estancia se les - hizo determinación diaria de calcio, creatinina, fósforo - urinario, determinando la relación calcio/creatinina. Tam- bién se determinó el calcio, fósforo y creatinina sérica.

Los resultados obtenidos durante el estudio son los si- guientes: La creatinina urinaria de 750.175 ± 37.81 al fi- nal del estudio fué de 753.6 ± 36.22 . El calcio urinario - a su ingreso de 145.637 ± 19.40 y como final de $109.29 \pm - 20.09$. La relación calcio/creatinina de 0.197 ± 0.026 dis- minuyó a 0.144 ± 0.02 . El fósforo urinario de $395.815 \pm -- 115.54$ a su ingreso, obtuvimos 439.7 ± 110.84 a su egreso. El calcio sérico de 9.47 ± 0.15 bajo a 9.42 ± 0.25 . El fós- foro sérico de 3.53 ± 0.30 , se obtuvo 3.868 ± 0.327 . El re- sultado de la creatinina sérica de 0.79 ± 0.13 vario a -- 0.931 ± 0.055 .

Podemos observar que la relación calcio/creatinina dis- minuyó con el tratamiento, así como el calcio urinario tam- bién disminuyó.

Creatinina Urinaria

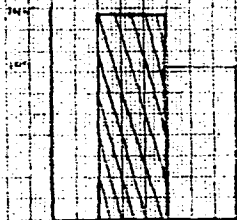
Creatinina Sérica



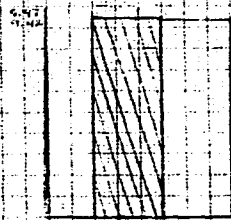
Con tratamiento

Sin tratamiento

Calcio Urinario



Calcio Sérico



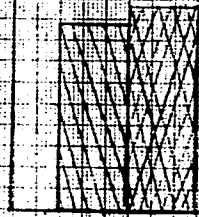
Con tratamiento



Sin tratamiento

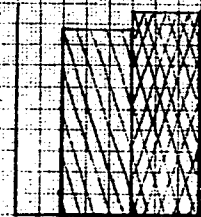
Fosforo Elemental


1.0
0.5




Fosforo Sérico

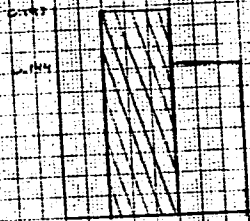
1.0
0.5





 Con tratamiento

 Sin tratamiento

RELACION CALCIO/CREATININA



 Sin tratamiento

 Con tratamiento

DISCUSION

El estudio realizado en el Hospital de Especialidades - Centro Médico "La Raza", donde se valoró el efecto del Diclofenac sódico para disminuir la hipercalciuria en mujeres postmenopáusicas; mostro que si hay una disminución de la relación calcio/creatinina, y del calcio urinario.

Esto en cierta forma comprueba los datos que se tienen con otros estudios realizados de manera similar, pero in vitro, y este es in vivo.

Cabe hacer mención que la cantidad de pacientes no fueron representativas, pero como un estudio preliminar se -- puede observar que si hay disminución de los parámetros -- que utilizamos para este estudio.

Para tener un estudio más confiable se deberá realizar una densitometría previo al estudio y otra posteriormente para valorar los resultados.

Pero dado que contamos con pocos recursos y la determinación del calcio/creatinina es un parámetro confiable y -- obtuvimos disminución de esta podemos decir que el tratamiento es confiable. Pero habrá que tener en cuenta la depuración de creatinina en un tiempo posterior para poder -- confirmar que esta disminución es por la resorción ósea y no por una alteración glomerular.

CONCLUSIONES

1. El Diclofenac sódico si disminuye la relación calcio/ creatinina.
2. El Diclofenac sódico disminuye el calcio urinario.
3. Deberá vigilarse la función renal, para verificar que la respuesta al tratamiento es por respuesta a nivel óseo y no por alteración glomerular.
4. El estudio deberá realizarse con una cantidad mayor de pacientes, para tener un parámetro mayor de comparación.
5. Sería conveniente realizar densitometría al inicio del tratamiento y un control posterior.

BIBLIOGRAFIA

1. Aloia, F. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1985;78:95-102
2. Bell, N., Hollis, B., Shary, J. Diclofenac sodium inhibits bone resorption in postmenopausal women. *Am J Med* 1994; 96:349-53
3. Buchanan, J. Effect of excess endogenous androgens on bone density in young women. *J Clin Endocrinol Metab* - 1988;67:937-41
4. Civitelli, R. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1988;82:1268-80
5. Cole, W. New insights into the molecular pathology of osteogenesis imperfecta. *Q J Med* 1989;70:1-6
6. Collier, D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 1985;26:359-62
7. Chambers, T. The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bone. *Endocrinol* - 1985;65:234-37
8. De Luca, F. Metabolism and mechanism of action of vitamin D. *Ann Rev Biochem* 1976;45:631-36
9. Drinkwater, B. Bone mineral content of amenorrheic -- and eumenorrheic athletes. *N Englan J Med* 1984;311:277-286
10. Dunn, M. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1980;18:609-21
11. Emmons, P. Effect of prostaglandin E₁ on platelet behaviour in vitro and in vivo. *Br Med J* 1967;2:468-76
12. Evans, R. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988;109:870-77

13. Feyen, J. Prostaglandin production by calvariae from - sham operated and oophorectomized rats: Effect of 17 - B estradiol in vivo. *Endocrinol* 1987;121(2):819-25
14. Gertz, B. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross link collagen peptides in urine. *J Bone Min Res* 1994;9:135-39
15. Klein, D. Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinol* 1970;86:1436-40
16. Lane, N. Effect of naproxen on cancellous bone in ovariectomized rats. *J Bone Min Res* 1990;5:1029-36
17. Levenson, D. Arachidonic acid metabolism prostaglandins and the kidney. *Am J Med* 1982;72:354-57
18. Partridge, N. Regulation of prostaglandin production by osteoblast rich calvarial cells. *Prostaglandins* 1985;30:527-32
19. Peoples, J. Peptic ulcer disease and the nonsteroidal - antiinflammatory drugs and bleeding. *Am Surg* 1985;51:358
20. Pibeam, C. Inhibition of prostaglandin E2 production by 17 B estradiol in osteoblastic like cells. *J Bone Min Res* 1991;6(Suppl):90-102
21. Raisz, L. Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinol* 1970;86:1436-44
22. Rodman, S. Bone resorptive factor produced by osteosarcoma cells with osteoblastic features is PGE2. *Biochem - Biophys Res Commun* 1981;102:1358-67
23. Sakhaee, K. Postmenopausal osteoporosis as a manifestation of renal hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:368-71
24. Scholer, D. Pharmacology of Diclofenac sodium. *Am J Med* 1986;80(Suppl 4B):34-42
25. Stern, P. The vitamin D and bone. *Pharmacol Rev* 1980;32:47-52