

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**PETRÓLEOS MEXICANOS**  
SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS  
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS  
**HOSPITAL CENTRAL NORTE**

**COMPARAR LOS BENEFICIOS ENTRE BIFOSFONATOS Y  
MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS  
(SERM) EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS EN EL HOSPITAL  
CENTRAL NORTE**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A

**DRA VIOLETA REYNA LUCANO VENEGAS**

DIRECTOR DE TESIS:  
DR JORGE ZEPEDA ZARAGOZA

ASESORES:  
DR. ISMAEL MADRIGAL GARCÍA  
DR. JESÚS BARRÓN VALLEJO  
DR. ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ

México, D.F. 2009



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.

## Datos del alumno

Lucano Venegas, Violeta Reyna  
(33) 36 83 53 98  
Universidad Autónoma de México  
Facultad de medicina  
Ginecología y Obstetricia

## Datos de los asesores

Zepeda Zaragoza, Jorge  
Madrigal García, Ismael  
Barrón Vallejo, Jesús  
Londaiz Gómez, Roberto

## Datos de la tesis

Titulo: comparar los beneficios entre bifosfonatos y moduladores de los receptores de estrógenos (SERM) en mujeres con osteoporosis en el hospital central norte.

45

2009

---

DR. SANTOS ADOLFO ESQUIVEL VILLARREAL  
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE



---

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA  
PROFESOR TITULAR AL CURSO DE ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

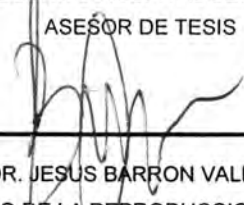
---

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL CENTRAL NORTE



---

DR. ISMAEL MADRIGAL GARCIA  
MEDICO ADSCRITO HOSPITAL CENTRAL NORTE  
ASESOR DE TESIS



---

DR. JESUS BARRON VALLEJO  
BIOLOGO DE LA REPRODUCCION HUMANA  
ASESOR DE TESIS



# DEDICATORIA

*Dedico esta tesis a mi familia, que gracias a su amor, comprensión, apoyo, paciencia, y consejos, que me han ayudado a recorrer el sendero personal y profesional, impulsándome a vencer dificultades y obstáculos para lograr mis objetivos y metas, que pareciera que culminaran en este momento, sin embargo, es tan sólo el principio para nuevos desafíos.*

# AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, espíritu omnipotente, omnipresente que me otorgó el don de la vida.

A la **vida**, chispa divina, fenómeno incomprensible, en el cual el hombre sueña, goza, ríe y llora.

Al **destino**, misterio inexplicable, que otorga sentido, sabor y diversión a la vida, que me ha permitido conocer a aquellos seres humanos a los que les estoy eternamente agradecida.

A mis **padres**, por su amor, consejos, apoyo, que han hecho mis sueños una realidad, y sobre todo por haber forjado el ser que soy.

A mis **hermanos**, pilar crucial en mi vida personal, con los que he crecido, vivido, soñado y trazado las múltiples metas que he logrado.

A mis **maestros**, pilares esenciales en mi formación y crecimiento profesional:

- Doctor Jorge Zepeda, maestro emprendedor y caballero respetuoso de la vida, amigo, por creer en mí, por su apoyo, y sus enseñanzas.
- Doctor Ismael Madrigal, maestro dinámico, incansable, jubiloso, amigo, por sus consejos, su fe y enseñanzas.
- Doctor Alejandro Martínez, maestro ingenioso, optimista, creyente, amigo, por sus consejos, apoyo, fe, enseñanzas y entereza.
- Dras. Ma. Lourdes Ríos, Sandoval, Ana Lucia Cermeño, Xochil, por sus consejos, apoyo, amistad y enseñanzas.
- Drs. Víctor Herbert, Cesar Sastre, Felipe Ríos, Ana Luz Gracia, Natanael Martínez, Lastra, Andrés Órnelas, García, Montiel, Ortiz, Andrés Denis, Amezcua, Polanco, por sus consejos, enseñanzas y darle sentido a mi vida.

- Y por los que me han sido parte de mi formación: Drs. Fuentes Ocampo, Bustillos, López, Rodríguez, Barragán, Gamboa.

*A los Drs. Barrón y Londaiz, por su apoyo, dedicación y tiempo, que sin ellos no hubiera sido posible terminar esta tesis.*

*A mis **amigos**, aliados, hermanos de la vida, por darme parte de su chispa y entusiasmo para vencer dificultades:*

- Gabriela, amiga entusiasta y emprendedora, por sus consejos, apoyo, sin ella no me hubiera atrevido a emprender un sendero desconocido, guiando mis pasos y ayudándome a superar las múltiples dificultades que se han presentado.
- Ana, excepcional amiga, entusiasta, amante de la vida, por sus consejos en todo momento, por enseñarme que ni el tiempo ni la distancia importa cuando se quiere y se tiene fe.
- Wendy, amiga jubilosa, aliada con la que he logrado llegar al final de este sendero y he vencido dificultades.
- Ariadna, por sus consejos, apoyo y desvelos.
- Emmanuel, por sus consejos, apoyo y siempre pendiente sin importar las distancias.

A las **enfermeras** de cada uno de los hospitales que he estado, que me han apoyado, aconsejado y dándome palabras de aliento, y con especial cariño a: Blanca, Mónica, Marbella, Ignacia, Luvia, Carmen, Carmona, Sarita, Enedina.

Y a todos los que creyeron en mi, a los que me apoyaron, a los que olvide mencionar, a los que dieron sentido a mi vida, y que guardan un lugar en mi ser.

# ÍNDICE

I.	Introducción.....	8
II.	Marco Teórico .....	10
III.	Planteamiento del Problema .....	23
IV.	Justificación .....	24
V.	Objetivo General .....	25
VI.	Objetivos Específicos .....	26
VII.	Hipótesis General .....	27
VIII.	Hipótesis Alternativa .....	27
IX.	Material y Método .....	28
	Diseño .....	28
	Universo .....	28
	Cálculo de la Muestra.....	28
	Asignación .....	28
	Criterios de Inclusión .....	28
	Criterios de Exclusión .....	28
	Criterios de Eliminación .....	29
	Variables y Unidades de Medida .....	29
	Definición del Plan de Procesamiento .....	29
	Consideraciones éticas.....	30
X.	Organización de la Investigación .....	31
	Programa de Trabajo .....	31
	Recursos Humanos .....	31
	Recursos Materiales .....	31
XI.	Resultados.....	32
XII.	Discusión .....	36
XIII.	Conclusiones.....	38
XIV.	Referencias Bibliográficas.....	39
XV.	Anexos.....	41



# INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida al nacer y el número de ancianos han aumentado en todos los países, incluyendo aquellos en desarrollo. Esto favorece el aumento de todas las enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas la osteoporosis<sup>1</sup>.

La osteoporosis está incluida en el grupo de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto al igual que las fracturas relacionadas con ella, y representan un gran problema para la salud pública mundial puesto que incrementa la morbilidad y la mortalidad de la población adulta<sup>1,2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la osteoporosis como el quinto problema de salud a nivel global. Según la Fundación Nacional Americana de Osteoporosis, una de cada cuatro mujeres desarrolla osteoporosis y cerca del 50% de las mujeres de edad igual o superior a 50 años, sufrirán una fractura relacionada con dicho padecimiento<sup>2</sup>.

Melton (1995) encontró una mayor prevalencia de osteoporosis en mujeres blancas caucásicas mayores de 50 años (30%) y de osteopenia de 37-50%, en comparación con mujeres mexicoamericanas (10%) y mujeres negras (5%)<sup>2</sup>.

En México hay pocas referencias oficiales o bibliográficas acerca de los aspectos epidemiológicos de la osteoporosis y sólo es posible obtener datos en forma aislada. En un estudio multicéntrico, Murillo Uribe- Delezee Hinojosa (1997) encontró una prevalencia de osteoporosis de 16 % en mujeres aparentemente sanas mayores de 50 años, y el 57% de la misma población presentó osteopenia de cuello femoral y columna lumbar; sugirió que en México la prevalencia es menor a la informada en población blanca caucásica<sup>3</sup>.

La consecuencia más grave son las fracturas, con un riesgo de 2 a 3 veces mayor en la mujer que en el hombre. El 75% de las fracturas osteoporóticas ocurren en la mujer. Los sitios más frecuentes son la muñeca,

---

columna y cadera (53% es en el cuello del fémur y 35% en el trocánter). La mortalidad posterior a una fractura es del 3-4% aproximadamente a la edad de 50 años y del 28- 30% a los 80 años.

Las fracturas de cadera mundialmente ocurren 1.6 millones cada año, aproximadamente una cada 20 segundos. En México la incidencia de fracturas es de aproximadamente 30,000 eventos al año, la prevalencia es de aproximadamente 160 casos por 100,000 habitantes en población derechohabiente mayor de 50 años, con predominio del sexo femenino sobre el masculino con una relación 1.4:1.<sup>3</sup>

---

# MARCO TEÓRICO

La **osteoporosis** se caracteriza por la pérdida de la masa ósea y resistencia, predisponiendo a las fracturas. El término de osteoporosis fue definido por Johann Lobstein, pero la patología que había descrito probablemente fue el de osteogénesis imperfecta. En 1940, el endocrinólogo americano, Fuller Albright describió la osteoporosis posmenopáusica y propuso que era una consecuencia del defecto en la formación ósea debido a la deficiencia de estrógenos. Subsecuentemente, se propuso que había dos formas de osteoporosis, una debido a la deficiencia de estrógenos en la menopausia y el otro por la deficiencia de calcio. Este fue remplazado por el concepto actual, en donde la osteoporosis se debe a múltiples mecanismos patogénicos que convergen en la causa de la pérdida de la masa ósea y deterioro en la microarquitectura de la estructura del esqueleto <sup>4</sup>.

La osteoporosis no sólo se debe a la discrepancia en la producción de reguladores sistémicos y locales, sino también a cambios en receptores, señales de transducción, factores de transcripción nuclear, y enzimas que producen o inactivan la regulación local.

## **Mecanismos básicos de patogénesis**

Tres son los componentes principales que forman parte de la estructura ósea a) componente mineral, b) matriz orgánica, c) componente celular. El componente principal del hueso son los cristales de calcio y fosfato depositados en una matriz compuesta por fibras proteicas, fundamentalmente colágena tipo I en el 90% y que dan al hueso su flexibilidad y elasticidad relativa. El componente mineral es responsable de la rigidez ósea, el exceso (osteopetrosis) o disminución (osteomalacia) tienen efectos adversos en la solidez ósea. La mineralización consiste en dos fases: la primera es la de formación ósea activa, que ocurre en meses, y la segunda dura años, siendo responsable hasta en un 50% de la mineralización ósea <sup>4</sup>.

La fragilidad esquelética puede deberse a: 1) falla en la producción de una masa esquelética óptima y de la resistencia durante el crecimiento, 2) excesiva resorción ósea que causa una disminución de la masa ósea y deterioro de la

---

microarquitectura del esqueleto, 3) formación ósea inadecuada, como respuesta al incremento de la resorción durante el remodelamiento óseo.

Para entender la fisiopatología de fragilidad esquelética, debido a una excesiva resorción ósea y a una formación ósea inadecuada, es necesario entender el proceso de remodelamiento óseo, que es la principal actividad de las células óseas en el esqueleto adulto. El proceso de remodelado óseo incluye un proceso de resorción mantenido por la actividad osteoclástica, y un efecto de formación ósea mantenido por la actividad osteoblástica.<sup>4</sup>

Frost describe el remodelamiento óseo como un proceso que puede ocurrir tanto en la superficie trabecular como en el hueso cortical. El proceso inicia con la activación de precursores hematopoyéticos de los osteoclastos, los cuales normalmente requieren de la interacción de la línea osteoblástica. La fase de resorción del remodelamiento óseo es corta, y el periodo de reemplazo osteoblástico es largo, por lo que cualquier incremento en remodelamiento óseo puede causar pérdida de la masa ósea. Hay múltiples causas por las cuales se incrementa la resorción osteoclástica que provoca la fragilidad esquelética<sup>4</sup>.

### **El rol estrogénico**

Los estrógenos son hormonas esteroideas sintetizadas a partir del colesterol y secretados primariamente por los ovarios, con contribución de la placenta, tejido adiposo y glándulas suprarrenales; las cuales son esenciales para la proliferación y diferenciación del epitelio mamario, en el hueso mantiene la densidad ósea y reduce la fractura, mantiene la temperatura corporal, y la vagina lubricada. La pérdida de estrógenos se asocia a la aparición de síntomas vasomotores, incremento en las lipoproteínas de baja densidad y de colesterol, así como el incremento de enfermedad coronaria e infartos al miocardio e incremento de la pérdida ósea<sup>4,5</sup>.

La teoría de Albright de la deficiencia estrogénica es crítica en la patogénesis de la osteoporosis, fue basada inicialmente en el hecho de que en las mujeres postmenopausicas, los niveles de estrógenos declinan naturalmente, siendo un riesgo alto para el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de los autores hipotetizan que el mayor efecto de las hormonas esteroideas en la prevención de la pérdida ósea resulta de la inhibición de la

---

apoptosis de los osteoblastos, y en la estimulación de la apoptosis de los osteoclastos <sup>4,5</sup>.

El 10-15% de la masa ósea de la mujer depende de los estrógenos, por lo que a partir de la menopausia, la pérdida de masa ósea anual puede llegar a alcanzar hasta un 4-6%.

Los estrógenos exógenos que se requieren para mantener, disminuir la resorción ósea, e incrementar la masa ósea en mujeres postmenopausicas es más bajo que las requeridas para estimular al útero y mama, generalmente es un cuarto de la dosis.

Los estrógenos actúan a través de 2 receptores: alfa y beta. Los receptores estrogénicos alfa median su acción en el esqueleto. Los osteoblastos pueden expresar receptores estrogénicos beta, pero su acción agonista en el hueso no es clara. El polimorfismo de un solo nucleótido de receptores estrogénicos alfa puede afectar la fragilidad ósea <sup>4,5</sup>.

Los estrógenos pueden actuar en las líneas celulares osteoblásticas, estos efectos en el hueso puede ser dependiente de la acción sobre los precursores osteoclasticos, maduración osteoclastica y linfocitos. Las citocinas locales y factores de crecimiento pueden mediar estos efectos. Un efecto directo de los estrógenos en la aceleración de la apoptosis osteoclastica ha sido atribuido al incremento en la producción de TGF-  $\beta$  <sup>4,5</sup>.

### **Calcio y vitamina D**

Otra teoría sustenta que la osteoporosis se debe primariamente a la deficiencia primaria de calcio. La disminución de calcio puede deberse a una disminución en su ingesta, en su absorción intestinal o a enfermedades tales como la deficiencia de vitamina D que puede resultar en hiperparatiroidismo secundario. La forma activa, 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol), no solo ayuda a la absorción intestinal de calcio y fósforo, sino también como un inhibidor de la síntesis de la hormona paratiroidea, por lo que la deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario puede contribuir, no solo a la aceleración de la pérdida ósea e incremento en la fragilidad, sino también en el daño neuromuscular que puede incrementar el riesgo de caídas.

---

### **Hormona paratiroidea**

La hormona paratiroidea es el principal mediador del metabolismo del calcio y del fósforo a nivel renal y óseo, y estimula la síntesis del hueso al activar a los osteoblastos.

### **Genes determinantes en la diferenciación y función osteoblástica**

El reciente descubrimiento de señales de transducción y transcripción, han dado un aporte en la patogénesis de la osteoporosis. Se ha mostrado que la ausencia del factor 2, relacionado a la transcripción (Runx2), es crítico para la diferenciación osteoblástica. Se ha visto que el aumento en la expresión de Runx2 disminuye la masa ósea. El rol del polimorfismo de este factor de transcripción no ha sido identificado.

Receptor LDL relacionado a la proteína 5 (LRP5) interactúa con el receptor frz para traducir señales del ligando Wnt, las cuales son críticas para la diferenciación y función de osteoblastos. Una delección de LRP5 resulta en una osteoporosis severa. Los polimorfismos de LRP5 han sido asociados a diferencias en la masa ósea y fracturas <sup>4,5</sup>.

### **Citocinas, prostaglandinas, y leucotrienos**

La producción de citocinas como IL-1 y prostaglandinas como E2 (PGE2) puede afectar el hueso. Se ha encontrado que las citocinas pueden estimular o inhibir la resorción y formación ósea. La PGE2 es la prostaglandina principal producida en el hueso la cual estimula tanto la resorción como la formación ósea. Los polimorfismos de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  tienen influencia en la masa ósea. La PGE2 tiene la acción de inducir la ciclooxigenasa 2 (COX2). La COX2 es inducida por la mayoría de los factores que estimulan la resorción ósea.

Los leucotrienos pueden afectar al hueso por estimulación en la resorción e inhibición de su formación <sup>4,5</sup>.

### **Anomalías de la colágena**

Un polimorfismo en el primer intron del gen que codifica para la cadena alfa de la colágena tipo I y el incremento de los niveles de homocisteína puede influenciar en el riesgo de fractura dependiente de la densitometría. Esto puede deberse a la diferencia en la formación de la hélice o entrecruzamiento de la

---

colágena, siendo la anomalía estructural la responsable de la fragilidad esquelética, ya que el mineral y la composición de la matriz es normal <sup>4,5</sup>.

### **Causas de la pérdida de la densidad ósea**

- Hereditarias: Osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Marfan, hipofosfatemia.
- Nutricionales: Mal absorción, enfermedad crónica hepática, alcoholismo, deficiencia de calcio, deficiencia de vitamina D.
- Endocrinas: Hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, desórdenes alimenticios.
- Fármacos: Glucocorticoides, anticonvulsivantes, uso prolongado de heparina, exceso de hormona tiroidea, agonistas GnRH
- Otras: Mieloma múltiple, artritis reumatoide, mastocitosis sistémica, inmovilización <sup>6</sup>.

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para osteoporosis se pueden agrupar en riesgos mayores y menores.

- Riesgos mayores:
    - Edad mayor a 65 años
    - Fractura que comprime la columna
    - Labilidad para fractura después de los 40 años
    - Historia familiar de fractura osteoporótica (especialmente fractura de cadera materna)
    - Terapia sistémica con glucocorticoides por más de 3 meses de duración
    - Hiperparatiroidismo primario
    - Propensión para la caída
    - Síndrome de mala absorción
    - Terapia con heparina crónica
    - Hipogonadismo
-

- Osteopenia aparente en radiografía
  
- Factores de riesgo menores:
  - Artritis reumatoide
  - Antecedente hipertiroidismo
  - Terapia anticonvulsivante crónica
  - Ingesta pobre de calcio
  - Tabaquismo
  - Consumo excesivo de café
  - Alcoholismo
  - Peso menor a 57 kilogramos
  - Pérdida ósea mayor a 10% del peso para 25 años de edad
  - Menopausia temprana (antes de los 45 años) <sup>6</sup>

*La densitometría combinado con los factores de riesgo clínicos son los mejores predictores del riesgo de fractura, que la densitometría o los factores de riesgo clínicos por sí solos <sup>6,7</sup>.*

## **Diagnóstico**

Como auxiliar diagnóstico, la radiografía simple NO permite medir la masa ósea y dado que la opinión subjetiva del lector dificulta la evaluación cualitativa, sólo es útil para confirmación cuando hay evidencia de fractura osteoporótica. La tomografía cuantitativa computarizada es la única que proporciona medida de contenido mineral en tres dimensiones; la unidad de medición es en gramos por centímetro cúbico<sup>7</sup>.

El método de diagnóstico de osteoporosis preferible es la Densitometría Ósea Mineral (DMO) está fuertemente asociada con la predicción de fracturas, sin embargo, es necesario recordar que existen otros factores de riesgo independientes de la densidad del hueso. El tiempo aproximado de un estudio con esta técnica es de 10 a 15 minutos por región. Se debe realizar mediante la técnica de absorciometría de rayos X de energía doble (DXA), se debe de realizarse en dos localizaciones, preferentemente en columna lumbar, fémur proximal y antebrazo distal. Se emplea en pacientes con riesgo de

---



osteoporosis, monitorización del tratamiento y para la toma de decisiones en paciente con manejo. El seguimiento de las mujeres con osteoporosis en tratamiento farmacológico debe de realizarse con intervalos superiores a dos o más años <sup>7,8</sup>.

Indicaciones para la densitometría ósea según The International Society For Clinical Densitometry.

1. Todas las mujeres mayores de 65 años.
2. Pacientes postmenopausicas menor a 65 años con factores de riesgo para osteoporosis.
3. Adultos con facilidad para fractura.
4. Adultos con enfermedad o condición asociada con masa ósea baja o pérdida ósea.
5. Adultos que toman medicamentos asociados con disminución de la masa o pérdida ósea.
6. Para monitorización de tratamiento para osteoporosis.
7. Cualquiera que no reciba tratamiento, mujeres con evidencia de pérdida ósea quienes dejaron el tratamiento<sup>7,8</sup>.

Los valores de T- score se emplean para el diagnostico de osteoporosis. El T-score es la desviación estándar de la variabilidad de la densitometría del paciente comparado con la del adulto joven en una población dada.

El Z-score es la desviación estándar de la variabilidad de la densitometría del paciente para la edad y sexo en un población dada, no se usa para el diagnostico de la osteoporosis.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud estableció los criterios densitométricos de osteoporosis para estandarizar los valores T-score y los definió de la siguiente manera <sup>7,8</sup>:

- Normal: DMO superior a -1 desviación estándar (DE) respecto al valor de referencia del adulto sano.
  - Osteopenia: DMO comprendida entre -1 y -2.5 DE por debajo de la media de referencia del adulto joven del mismo sexo.
-

- Osteoporosis: DMO por debajo de -2.5 DE respecto a la media de referencia del adulto joven del mismo sexo; implica un elevado riesgo de fractura.
- Osteoporosis severa o grave: si, además, existe fractura ósea por fragilidad; también se conoce como osteoporosis establecida.

## **Farmacoterapia**

Con algunas excepciones, el tratamiento actual de la osteoporosis sólo previene la progresión de la enfermedad; lo ideal es que la intervención se lleve a cabo tan pronto como sea posible<sup>8,9</sup>.

Indicaciones de acuerdo a valores de T-score o T-score con factores de riesgo clínico:

- Para reducción de riesgo de fractura en mujeres con:
  1. BMD T-scores por debajo de -2.0 sin factores de riesgo.
  2. BMD T-scores por abajo de -1.5 con uno o más factores de riesgo
  3. Fractura previa vertebral o de cadera
- Las siguientes mujeres pueden beneficiarse con tratamiento farmacológico para osteoporosis:
  1. Mujeres con osteoporosis postmenopausica (mujeres con densitometría baja y fractura de bajo trauma, y mujeres con T-score de densitometría por debajo de -2.5
  2. Mujeres con densitometría en el borderline o disminuida (T-scores por debajo de -1.5) si existen factores de riesgo
  3. Mujeres con manejo no farmacológico ineficaz (perdida ósea continua o que ocurra fractura de bajo trauma)<sup>8,9</sup>.

**Tratamiento farmacológico aprobado por la FDA para osteoporosis se dividen en:**

### **I. Agentes antirresorción ósea**

- Estrógenos
  - Tibolona
  - SERMs
  - Calcitonina
-

- Bifosfonatos
- Calcio y vitamina D

## **II. Agentes estimuladores (anabólicos) de la formación ósea**

- Hormona paratiroidea

Estos agentes pueden estabilizar o incrementar los valores de densitometría en el 3-8%, y reducir el riesgo de fractura en aproximadamente en el 50% de las pacientes. Todos los medicamentos aprobados por la FDA han reducido el riesgo de fractura vertebral, pero sólo los estrógenos, alendronato y risedronato han reducido el riesgo de fractura de cadera <sup>10,11</sup>.

### **Estrógenos**

En el pasado, el reemplazo estrogénico fue el más usado en la terapéutica. Se ha visto que la indicación de estrógenos, particularmente combinados con progestinas incrementa el riesgo de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares, los cuales sobrepasan a los beneficios esqueléticos. No se recomienda como tratamiento de primera línea <sup>11</sup>.

### **Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)**

Una alternativa de tratamiento hormonal es el uso de moduladores de los receptores de estrógenos (SERM).

Los estrógenos realizan su mecanismo de acción mediante su unión a receptores intracelulares: receptores de estrógeno alfa y beta. Ambos receptores de estrógenos son miembros de una superfamilia de receptores hormonales nucleares, son proteínas moduladoras, poseen dominios discretos con funciones específicas para sus actividades como reguladores ligados a factores de transcripción. Los receptores de estrógeno (ER) alfa están expresados predominantemente en la mama, útero y vagina, mientras que la expresión de ER beta se encuentran en sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema inmune, sistema gastrointestinal, riñón, pulmón, hueso, y expresión marginal en la mama. Estas diferencias de distribución en los tejidos pueden explicar algunas de las acciones selectivas de estrógenos en los diferentes tejidos<sup>12</sup>.

---

Los SERMs pueden actuar como antiestrógenos en algunas células y estrogénicas en otras, se cree que se debe a tres mecanismos interactivos: participación en la conformación de los ER vinculados a ligandos; expresión diferencial y unión a los ER de proteínas correguladoras; y la expresión diferencial de los ER y activación de genes que no interactúan a ER. Con esto se sugiere que los SERM individuales pueden inducir cambios específicos en la conformación de receptores, con las propiedades farmacológicas particulares en los tejidos blancos. Otra idea para los mecanismo de acción de los SERM es el rango de ER alfa/beta, en los ER alfa actúan como activador mientras que los beta como inhibidores de ER alfa. Tanto el tamoxifeno como el raloxifeno actúan como antagonista puro con acción sobre ER beta pero pueden tener funciones parciales agonistas en ER alfa<sup>12,13</sup>.

El raloxifeno actúa como agonista selectivo de los receptores de estrógenos óseos, lipídicos y sistema cardiovascular<sup>14,15</sup>, pero sin efectos desfavorables sobre la mama y el endometrio. Reduce la pérdida ósea y disminuye el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca. En estudios realizados a 3 años para la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopausicas sanas han demostrados que el raloxifeno previene la pérdida ósea e incrementa la densidad ósea mineral total del 1 al 2% en comparación de los placebos; así como la disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 30% al 50%, y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica (< -2,5 DE) y/o fracturas previas. El tratamiento a largo plazo con raloxifeno empleados en mujeres con osteoporosis no aumenta el sangrado uterino, la mastalgia, el riesgo para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, ni de cáncer de endometrio, y reduce en más del 70% el riesgo de cáncer de mama invasivo<sup>16</sup>.

El raloxifeno aumenta la incidencia de trombosis venosa (comparable al tratamiento hormonal con estrógenos con o sin progestágenos) y no debe de administrarse en mujeres con riesgo para esta patología<sup>16</sup>.

### **Bifosfonatos**

Son fármacos análogos estables de los pirofosfatos, con una fuerte afinidad por los cristales de hidroxihapatita del hueso; se unen a la superficie ósea y al ser levantados por los osteoclastos, son inactivados y programados para su

---

muerte celular, inhibiendo la resorción ósea <sup>17</sup>. Pero cada uno tiene diferentes perfiles de unión, sitio blanco y liberación. El ácido zoledrónico es el de mayor absorción y afinidad por el hueso mineral con retención más prolongada. Los agentes de mayor afinidad de unión ósea, en orden decreciente, se encuentran el alendronato, ibandronato, y risedronato.

Su efecto antirresortivo se debe a la reducción de la actividad osteoclastica, disminución en el reclutamiento en la diferenciación de los precursores osteoclasticos, e incremento de la apoptosis de osteoclastos maduros. El mecanismo de estos efectos están relacionado con la supresión de la enzima pirofosfato sintetasa. El orden de potencia de los agentes, en orden decreciente, se encuentran: ácido zoledrónico, risedronato, ibandronato, y alendronato<sup>17,18</sup>.

Se absorbe aproximadamente en el 1% cuando se administra por vía oral, y por arriba del 50% por vía intravenosa. Su vida media plasmática es corta en contraste con la ósea, la cual se estima que sobrepasa una década. Sin embargo su acción es algo limitada, ya que el secuestro de la droga por el hueso es distante a donde se encuentra la forma activa de la acción osteoclástica <sup>17,18</sup>.

El rápido incremento en la densitometría dentro de los primeros 6-12 meses por lo bifosfonatos es debido al “rellenamiento del espacio remodelado” asociado con la primera fase de mineralización, mientras que el lento incremento en la densitometría con el paso de los años se debe incremento secundario de mineralización <sup>19,20</sup>.

Los bifosfonatos aumentan la densidad ósea espinal en un 5-8% en 2-3 años de terapia y reduce el riesgo de futuras fracturas en el 60%. Puede ser la mejor elección en pacientes mayores o con alto riesgo de para fractura de cadera <sup>20</sup>.

Los bifosfonatos se clasifican en tres generaciones dependiendo de la capacidad de mantener la afinidad por el hueso y del incremento de la potencia inhibitoria de la resorción ósea:

- Generaciones:
  - Bifosfonatos de primera generación: Etidronato, Clodronato

- Produce un aumento de la masa ósea de las pacientes con osteoporosis establecida, y una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales.
  - Disminuye las unidades de remodelamiento óseo, al evitar el reclutamiento de los osteoclastos.
  - Su uso continuo pudiera inhibir la capacidad de mineralización de los osteoblastos, causando defecto en la mineralización.
- Bifosfonatos de segunda generación (aminobifosfonato): Alendronato, Pamidronato, Tiludronato.
- Eficaces en la prevención de la pérdida ósea, y en el restablecimiento de la masa ósea.
  - Actúa en las superficies óseas en estado de resorción, inhibiendo la acción de los osteoclastos maduros, disminuye la acidificación local, e interfiere con la función de la membrana osteoclástica sin interferir en la formación ósea. La calidad del hueso formado es histológicamente normal.
  - En mujeres posmenopáusicas, el alendronato a los dos años de tratamiento a dosis de 10-20 mg/día parece producir un aumento de la DMO de hasta un 6-7% a nivel de la columna vertebral, y de un 2-4% en el cuello del fémur.
  - Después de 1 ó 2 años de la suspensión de alendronato disminuye la masa ósea, por lo que se sugiere su administración continua, o bien comenzar a partir de los 60 años y seguirlo durante 10 años. La incidencia de efectos secundarios con el alendronato es del 0,02%, la esofagitis es el más frecuente.
- Bifosfonatos de tercera generación: Ibandronato, Zoledronato, Risedronato <sup>21</sup>

Los bifosfonatos a corto-medio plazo no han mostrado efectos adversos graves. Para prevenir los efectos adversos gastrointestinales los bifosfonatos

---

se han de administrar en ayunas, acompañados de agua (120 ml), sin masticar ni disolver en la boca, la persona no puede sentarse ni acostarse durante media hora y no ingerir alimentos(sólidos –líquidos) cuando menos 1 hora después de la toma<sup>21</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Qué fármaco tiene mejor efecto en la densitometría de mujeres con osteoporosis manejadas en Hospital Central Norte de 2007 al 2009: los bifosfonatos o los SERM?





# JUSTIFICACION

**FACTILIDAD:** Este estudio se realizará por el interés de saber cual es el agente farmacológico que tiene el mejor efecto en los cambios densitométricos en mujeres con osteoporosis derechohabientes del Hospital central Norte.

**MAGNITUD:** La osteoporosis ocupa el quinto problema de salud de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud. En México hay pocas referencias epidemiológicas de la osteoporosis, en un estudio multicéntrico realizado en 1997 en México se estimó una prevalencia del 16 % en mujeres mayores de 50 años aparentemente sanas. El riesgo más grave es la fractura siendo de 2 a 3 veces mayor en la mujer que en el hombre y la mortalidad postfractura es del 3-4% aproximadamente a la edad de 50 años y del 28- 30% a los 80 años.

**TRASCENDENCIA:** La osteoporosis y su mal control se asocian con elevadas tasas de morbilidad. Con este estudio podemos determinar cual es el mejor agente farmacológico para el control de la osteoporosis y elevar la calidad de vida a nuestras pacientes.

**VULNERABILIDAD:** Determinando el fármaco que tiene más impacto sobre la densitometría podremos usarlo como elección de primer línea en la osteoporosis. En ocasiones el tratamiento farmacológico puede fracasar por falta de adhesión a él, por lo que debemos hacer énfasis en informar sobre las complicaciones de la patología, de realizar estudios de control y en asistir periódicamente a consulta médica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el fármaco con mejor efecto en la densitometría de mujeres con osteoporosis tratadas en el Hospital Central Norte del 2007 al 2009: los bifosfonatos o los SERM.

---

# OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los cambios producidos por los bifosfonatos en la densitometría en un plazo de dos años en mujeres con osteoporosis.
- Conocer el efecto que tienen los SERM en la densitometría en un plazo de dos años en mujeres con osteoporosis.
- Comparar los bifosfonatos con los SERM en la densitometría y la relación que existe con lo que está descrito en la literatura.



# **HIPÓTESIS GENERAL**

Si se usan bifosfonatos para tratar pacientes menopáusicas con osteoporosis, entonces habrá diferencia significativa en la densidad ósea al compararlas con pacientes manejadas con SERMs.

# **HIPÓTESIS ALTERNA**

No habrá diferencia significativa en la densidad ósea de los dos grupos estudiados.



# MATERIAL Y MÉTODO

## Diseño

Se realizó un estudio prospectivo observacional de tipo longitudinal descriptivo homodémico, con muestreo no aleatorio, a conveniencia, analítico y prospectivo.

## Universo

El universo de ésta investigación está formado por todas las mujeres con osteoporosis que fueron vistas en la consulta de ginecología del 2007 al 2009 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

## Cálculo de la muestra

Mediante una calculadora automática se obtuvo una muestra de 40 pacientes para tener un intervalo de confianza del 95% aceptando un error aleatorio del 5%.

El muestreo será no aleatorio y por conveniencia.

## Asignación

La asignación del tratamiento fue aleatorio.

## Criterios de inclusión

- Mujeres que acudieron a la consulta de ginecología con un T- score menor a -2.5 en la densitometría.
- Mujeres con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos.
- Mujeres con osteoporosis en tratamiento con SERM.

## Criterios de exclusión

- Se excluyeron todas las mujeres con un T-score mayor a -2.5 en sus densitometrías.
  - No derechohabientes al sistema de Petróleos Mexicanos
-

## Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellas pacientes que no tuvieron densitometrías de control, que no acudieron a consulta subsiguiente, con mal apego al manejo médico o que no se lograron recolectar los datos necesarios para realizar el análisis estadístico.

## VARIABLES Y UNIDAD DE MEDIDA

En el desarrollo de esta investigación, las variables edad, sexo, valores densitométricos nos proporcionaron los elementos básicos para el cumplimiento de los objetivos No 1 a 3; mientras que la variable de tratamiento con bifosfonatos nos proporcionarán el cumplimiento del objetivo No 1 y 3; la variable tratamiento con SERMS dará el cumplimiento del objetivo No 2 y 3.

Los datos se recolectaron de la consulta de ginecología y de expedientes clínicos (anexo 1) de pacientes con osteoporosis, tomándose en cuenta los valores densitométricos y como unidad de medida el T score.

Las variables cualitativas nominales fueron: Nombre, Sexo, Ficha, tratamiento usado (bifosfonato o SERM), otros medicamentos usados por la paciente y enfermedades concomitantes.

Las variables cuantitativas continua fueron: Edad, menopausia (expresada en años de edad), T score de base, T score a los 6,12 y 24 meses, duración del tratamiento.

## Plan de procesamiento

En la consulta de ginecología, se proporcionaron los formatos de captura de datos de las pacientes que cumplieron con los requisitos (tener un T-score de -2.5 o menor), los datos estos formatos tenían: fecha de captura, edad, sexo, valores de T-score densitométricos, tratamiento usado (bifosfonato o

---

SERM), fecha de inicio de tratamiento. Para la variable de valores de T score densitométricos se obtuvieron de una densitometría basal y se solicitaron los controles a los 12 y 24 meses. Todas las variables se registraron en un formato (anexos 1). Los valores de edad de la paciente, así como la menopausia, expresado en años de edad, de cada uno de los grupos fueron graficados. También se registraron en una gráfica de barras los valores de los T-scores de mujeres en tratamiento con bifosfonatos basales, a los 12 y 24 meses; al igual que las que estuvieron con SERM. Otros datos graficados fueron las enfermedades concomitantes y otros los medicamentos usados por las pacientes. Para determinar el mejor agente farmacológico se registraron el total de pacientes con osteoporosis en manejo con bifosfonatos y el total de pacientes con SERM y se comparara los valores de T-score basales y a los 6, 12 y 24 meses.

Se creó una base de datos en un programa comercial para computadora personal Excel 2007. Los valores se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar, fueron analizados con pruebas de estadística descriptiva, ANOVA y X<sup>2</sup>. Un valor  $<0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Consideraciones éticas

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos éticos de la investigación en seres humanos siendo los datos obtenidos de tipo confidencial y solamente para divulgación científica. Y se apega a la Ley General de Salud vigente en materia de investigación y en base a la declaración de Helsinki buscando ante todo el beneficio de los pacientes, se dictaminará por el comité local de investigación de la unidad médica correspondiente.

---

# ORGANIZACION DE LA INVESTIGACIÓN

La captación de paciente con osteoporosis de se realizó del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2007 y la captura de datos de control (T score de control) del 1 de enero del 2008 al 31 de mayo del 2009 en el Hospital Central Norte de PEMEX, con cortes semestrales. El procesamiento de los resultados se realizó del 1 al 20 de junio del 2009, y la entrega de conclusiones de los mismos el día 28 de junio del 2009.

## Programa de trabajo

Este programa de trabajo se divide en tres etapas:

- Elaboración del Protocolo.
- Investigación de Campo (recolección de datos).
- Recopilación, Procesamiento y entrega de Resultados.

## Recursos humanos

- Los Recursos Humanos estarán compuestos por: Autor director de tesis y asesores del presente protocolo.

## Recursos materiales

- Lápices, Lapiceras, Borradores, Sacapuntas
  - Formularios, Hojas blancas
  - 3 densitometrías por paciente
  - Hoja diaria de consulta
  - Expedientes clínicos
  - Equipo de computo
  - Densitometro marca MEDILINK, modelo Osteocore 3
  - Tratamiento farmacológico por 1 año por paciente: Bifosfonatos (alendronato) o SERM (raloxifeno)
-



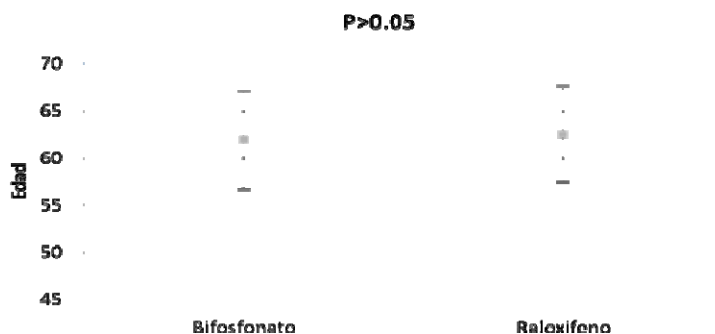
# RESULTADOS.

Inicialmente fueron capturadas 63 pacientes de acuerdo a las densitometrías basales, siendo eliminadas del estudio 22 pacientes por no cumplir con los criterios suficientes para el análisis de los datos.

Fueron incluidas 41 pacientes menopáusicas con diagnóstico de osteoporosis establecido mediante fotodensitometría, las cuales se dividieron en dos grupos. Grupo 1 (n=30), pacientes manejadas con bifosfonatos y Grupo 2 (n=11), pacientes tratadas con Raloxifeno.

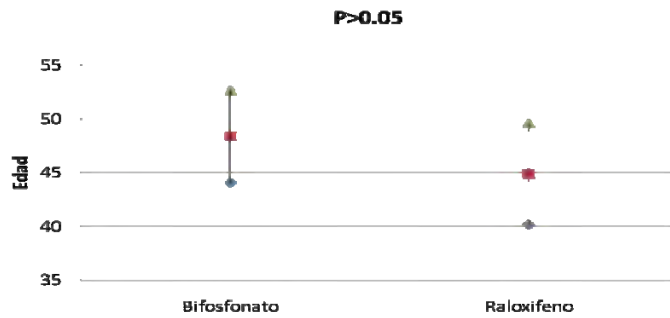
La edad promedio del grupo total fue de  $59.7 \pm 5.4$  años. No hubo diferencia significativa en la edad de los dos grupos (grupo 1,  $61.9 \pm 5.2$  años versus grupo 2  $62.5 \pm 5.1$  años)  $P > 0.05$ . (Figura 1).

**Figura 1. Edad de los dos grupos estudiados.**



La edad de la menopausia del grupo total fue de  $47.4 \pm 5.2$  años. La edad de la menopausia en el grupo tratado con bifosfonatos fue  $48.4 \pm 4.3$  años, mientras que la del grupo tratado con Raloxifeno fue de  $44.9 \pm 4.7$  años. ( $P < 0.05$ ). (Figura 2)

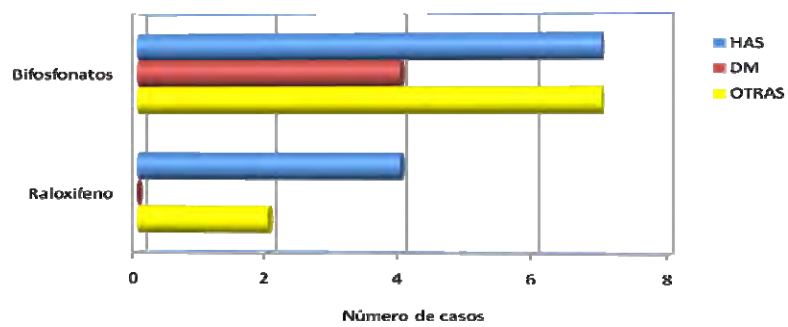
**Figura 2. Edad de la menopausia de los dos grupos estudiados.**



Solo una paciente del grupo total (0.2%) tuvo el antecedente de fracturas patológicas.

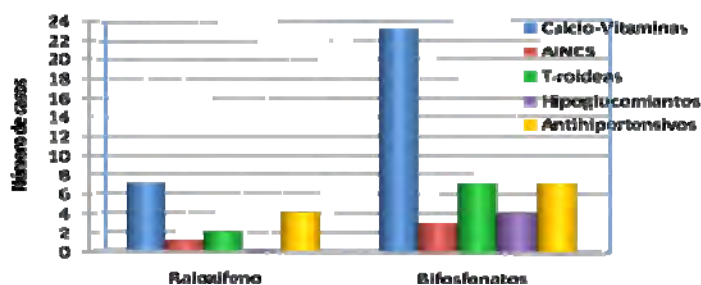
Las enfermedades intercurrentes en cada uno de los grupos son mostradas en la (Figura 3). La más común de ellas fue la hipertensión arterial sistémica.

**Figura 3. Enfermedades intercurrentes en cada uno de los grupos**



En la figura 4 se muestran otros medicamentos usados por las pacientes incluidas en el estudio.

**Figura 4. Otros medicamentos usados por las pacientes de cada uno de los grupos**



Todas las pacientes cumplieron el criterio de osteoporosis (T score de por lo menos de -2.5 desviaciones estándar en cadera, columna o ambas).

Aunque hubo pacientes en las que se revirtió la osteoporosis, no se encontró diferencia significativa en la frecuencia del padecimiento en el grupo total de pacientes y la frecuencia observada a los 6, 12 y 24 meses de iniciado el estudio ( $P > 0.05$ ).

No hubo diferencia significativa en la frecuencia de osteoporosis al comparar ambos grupos a los 6, 12 y 24 meses. (Aplica a columna lumbar, fémur derecho e izquierdo). ( $P > 0.05$  en todos los casos) (Figuras 5 y 6).

**Figura 5. Frecuencia de osteoporosis de columna a los 12 y 24 meses en el grupo 1**

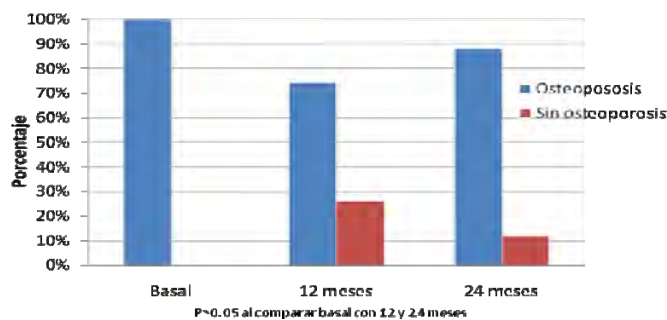
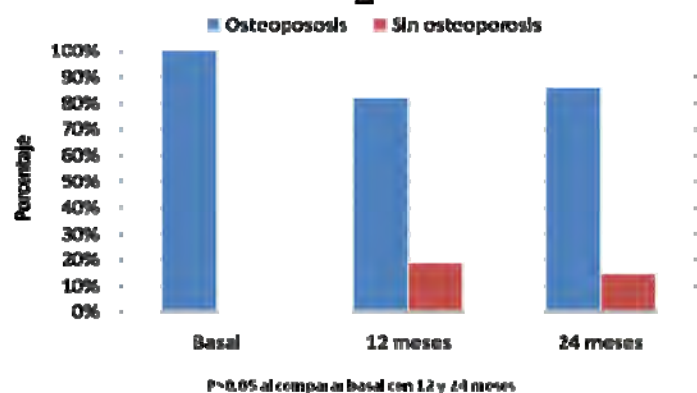


Figura 6. Frecuencia de osteoporosis de columna a los 12 y 24 meses en el grupo 2



# DISCUSIÓN

La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de la masa ósea y resistencia, predisponiendo a las fracturas. Incrementándose en la menopausia por la deficiencia de estrógenos y calcio en el esqueleto. Los estrógenos mantienen la densidad ósea y reduce la fractura, inhibiendo la apoptosis en osteoblastos y estimulación de apoptosis de los osteoclastos. El 10-15% de la masa ósea de la mujer depende de los estrógenos. Los moduladores de los receptores de estrógeno (SERM) reducen la pérdida ósea e incrementa la densidad ósea mineral, y con menos efectos adversos que la terapia estrogénica. Los bifosfonatos unen a la superficie ósea inactivando a los osteoclastos y de esta forma inhiben la resorción ósea.

En el presente estudio se compararon dos grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción: bifosfonatos y SERM. Inicialmente se capturaron 63 pacientes, eliminándose 22 pacientes del estudio (por falta de apego al tratamiento, ausencia de densitometrías de control y por no acudir a su cita). La muestra total para el análisis de datos fue de 41 pacientes con osteoporosis (de cadera, columna o ambas), 30 de ellas fueron manejadas con bifosfonatos y 11 con SERM (Raloxifeno), sin diferencia significativa en el T score basal de ambos grupos ( $P > 0.05$ ), la edad promedio de las pacientes fue de  $59.7 \pm 5.4$  años ( $P > 0.05$ ).

Se tomó en cuenta el T score de columna, por ser el más representativo, para el análisis cualitativo comparando las densitometrías basales y los resultados a los 6, 12 y 24 meses.

Se esperaba un beneficio notorio en el T score de las densitometrías con el empleo de bifosfonatos sobre los SERM ya que la literatura ha reportado el incremento la densidad ósea mineral del 5-8% para los bifosfonatos y del 1 al 2% para los SERM. Sin embargo, al compararse en forma global la frecuencia de osteoporosis en las densitometrías basales con los controles a los 6, 12 y 24

---

meses no se encontró diferencia significativa ( $P>0.05$ ). Lo mismo sucedió al comparar ambos grupos, evaluando la frecuencia de osteoporosis a los 6, 12 y 24 meses de iniciado el estudio, observándose una reversión del 26% con bifosfonatos y 18% con SERM a los 12 meses. Con estos resultados, el fármaco a elegir será el más tolerable por la paciente y el de menor costo.

No obstante se observó una regresión mínima a los 24 meses en ambos grupos, probablemente por la historia natural del padecimiento. Éstos resultados también pudieron verse afectados por otros factores concomitantes tales como tabaquismo, consumo excesivo de café, uso de esteroides, artritis reumatoide, incluso el que la paciente no haya consumido el medicamento de forma regular pese a que aseguraba usado. Por ello se deberá hacer mayor énfasis en la educación de la paciente, informándole sobre el padecimiento, la importancia del apego al tratamiento, y en la supervisión de la ingesta del medicamento, que deberá ser llevado a cabo por el personal de salud a cargo.

Aunque los resultados de este estudio no fueron los esperados, de acuerdo a la literatura, fue satisfactorio ya que con esto nos damos cuenta del impacto que hemos tenido en el manejo de nuestra población, la cual no es optima, por lo que debemos realizar programas de información, educación y supervisión a la paciente, y de esta forma mejorar las metas terapéuticas efectivas.

---

## **CONCLUSIONES.**

1. Hubo reversión de la osteoporosis, sin embargo, el efecto no alcanzó a ser estadísticamente significativo. En este caso se considera una actividad claramente benéfica de ambos fármacos debido a que la tendencia general es a que la masa ósea disminuya sin el uso de medicamentos.
  2. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de osteoporosis en ambos grupos de pacientes. Es menester valorar efectos secundarios, costos y otros factores para prescribir cada uno de ellos.
  3. También pudiere ser conveniente buscar estrategias para evaluar si el efecto farmacológico subóptimo puede ser debido a falta de apego de las pacientes.
  4. Crear programas educativos y de supervisión del consumo del tratamiento farmacológico.
  5. Considerar el empleo de fármacos de dosis mensuales para la supervisión de su consumo durante la consulta, y así evaluar el efecto real farmacológico.
-

# REFERENCIAS

1. Jorge Blanco Anesto, Ada de las Cagigas, Ana R. Jorna, Influencia del estilo de vida y los hábitos nutricionales sobre la calidad de masa ósea en mujeres postmenopáusicas, *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005;11:80-88.
  2. Murillo Uribe A., Delezee Hinojosa M., y cols. Osteoporosis in mexican postmenopausal women. Magnitude of the problem. Multicenter study. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 227-223.
  3. Mendoza Romo, Escalante Pulido, Martínez Zúñiga, et al, Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinación por densitometría periférica. *Rev Med IMSS* 2003; 41: 193-202.
  4. Lawrence G. Raisz Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J. Clin. Invest.* 2005;115: 3318–3325.
  5. Joseph Lorenzo, A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest* 2003; 111: 1641–1643.
  6. Margaret L. Gourlay, Sue A. Brown, Clinical Considerations in Premenopausal Osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 603-614.
  7. Jacques P. Brown, Robert G. Josse, clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 12: 167.
  8. Nicole S. Fitt, Susan L. Mitchell, Ann Cranney, et al, Influence of bone densitometry results on the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2001; 164: 777-81.
  9. Adrienne Feldstein, Patricia J. Elmer, Eric Orwoll, et al; Bone Mineral Density Measurement and Treatment for Osteoporosis in Older Individuals With Fractures. *Arch Intern Med.* 2003;163: 2165-2172.
  10. JoAnn V. Pinkerton, Alan C. Dalkin, Combination therapy for treatment of osteoporosis: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 559-565.
  11. Michael Lewiecki, Management of osteoporosis, *Clinical and Molecular Allergy* 2004, 2:9.
  12. Matthew R. Smith, Selective Estrogen Receptor Modulators to Prevent Treatment-Related Osteoporosis. *Rev Urol.* 2005; 7(suppl 3):S30-S35.
-



13. Huib W. van Essen, Paulien J. Holzmann, Marinus A. Blankenstein, Paul Lips, Nathalie Bravenboer Effect of Raloxifene Treatment on Osteocyte Apoptosis in Postmenopausal Women, *Calcif Tissue Int* 2007; 81:183–190.
  14. Ian R. Reid, Richard Eastell, Ignac Fogelman, et al, A Comparison of the Effects of Raloxifene and Conjugated Equine Estrogen on Bone and Lipids in Healthy Postmenopausal Women. *Arch Intern Med*. 2004 164: 871-879.
  15. C. Conrad Johnston, Nina H. Bjarnason, Fredric J. Cohen, et al, Long-term Effects of Raloxifene on Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Serum Lipid Levels in Early Postmenopausal Women: Three-Year Data From 2 Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3444-3450.
  16. Joan S. Lewis, V. Craig Jordan, Selective estrogen receptor modulators (SERMs): Mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance, *Mutation Research* 2005; 591: 247–263.
  17. Gary Owens, Rebecca Jackson, and E. Michael Lewiecki, An Integrated Approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis, *Am J Manag Care*. 2007;13: S290-S308.
  18. Henry G. Bone, David Hosking, Jean-Pierre Devogelaer, Joseph R. Tucci, M.D., Ronald D. Emkey, et al, Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99
  19. H J Lehmann, U Mouritzen, S Christgau, P A C Cloos, C Christiansen, Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 530–5.
  20. Jon B Catterall and Tim E Cawston, Drugs in development: bisphosphonates and metalloproteinase inhibitors. *Arthritis Res Ther* 2003 5: 12-24.
  21. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
-

# ANEXOS





Cronograma de Actividades												
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sep	oct	Nov	Dic
Planteamiento del problema	2007											
Revisión Bibliográfica Diseño del Protocolo	2007	2007										
Captura de pacientes	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007	2007
Captura de datos de control	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008
	2009	2009	2009	2009	2009							
Análisis de datos						2009						
Entrega de resultados						2009						
Publicación de tesis							2009					



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS**

Por medio de la presente hago constancia de lo siguiente:

Acepto entrar en el protocolo de estudio comparativo de bifosfonatos versus SERM, aceptando el tratamiento así como la realización de densitometrías de control.

Asimismo se me ha informado:

- 1.- Que el objetivo del protocolo es demostrar cual medicamento tiene mayor impacto en el mejoramiento de la densitometría.
- 2.- Dentro de los beneficios esperados es saber cual medicamento tiene mejor efecto en la densitometría de mujeres con osteoporosis.
- 3.- Se me ha explicado que puede haber riesgos durante el tratamiento tales como irritación gástrica, vasodilatación (bochornos), tromboflebitis superficial, calambres en las piernas, edema.
- 4.- Se deberá tomar el medicamento de forma periódica sin suspender, y se deberán tomar densitometrías de control para valorar su beneficio.
- 5.- En caso de no haber mejoría en un plazo de 2 años con el tratamiento inicial se cambiara al otro grupo de medicamento.
- 6.- En ningún momento es invasivo.
- 7.- El estudio es confidencial.
- 8.- Su participación es voluntaria.
- 9.- Tras haber leído y entendido toda la información acerca del manejo de osteoporosis, su propósito, y habiéndome respondido a todas mis preguntas, doy mi conformidad para entrar al protocolo de estudio y seguir el manejo que se me indique y teniendo el derecho de retirarme del estudio cuando sea mi voluntad.

MÉXICO D.F. A \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

