



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“EFICACIA DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ANUAL Y ALENDRONATO SEMANAL A 3 AÑOS
DE SEGUIMIENTO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON BAJA DENSIDAD ÓSEA
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS.
ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO CON ASIGNACIÓN AL AZAR DE 2008 A 2011”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LUCIA PATRICIA ROBLES CARRANZA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS



MÉXICO DF.

JULIO 2012



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional

A mis maestros por motivarme cada día a ser mejor

A mis compañeros por el apoyo para la realización de este trabajo

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ

DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

INDICE

ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS	24

Eficacia de ácido zoledrónico anual y alendronato semanal a 3 años de seguimiento en mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Ensayo clínico comparativo con asignación al azar de 2008 a 2011.

ANTECEDENTES

Marco Teórico

La osteoporosis es una enfermedad común que afecta a millones de personas en el mundo y se caracteriza por masa ósea baja, cambios en la microarquitectura del tejido óseo y fragilidad esquelética; por tanto, se encuentra relacionada con aumento del riesgo de fractura, particularmente de columna, cadera, muñeca, humero y pelvis. (1)

La OMS ha definido el umbral del diagnóstico de osteopenia y osteoporosis basada en las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) comparando la medición de columna y cadera con la referencia de la población adulta joven (T-score) y la referencia por edad, raza y género (Z-score) (2). La mayoría de las mujeres posmenopáusicas presentan pérdida de la masa ósea que se ha relacionado con la deficiencia de estrógenos y la edad que se vuelve progresiva rápidamente posterior a la menopausia y que en un número considerable de casos termina con una fractura vertebral, de fémur o de otros sitios reconocidos, como radio y otras zonas. La evaluación inicial de una mujer con sospecha de esta enfermedad debe incluir una historia clínica completa que identifique los principales factores de riesgo para la progresión de la osteopenia y osteoporosis y el desarrollo de fracturas óseas, así como para evaluar otras condiciones que contribuyan a pérdida ósea. A la fecha, se han reconocido diferentes condiciones médicas que dan lugar a la pérdida progresiva de la masa ósea, y en ese sentido es muy importante detectar causas potencialmente reversibles asociadas con la pérdida de masa ósea para iniciar tratamiento adecuado. Valores bajos del Z-score en la DMO también indican la necesidad de evaluación de causas secundarias de osteoporosis. (3)

En osteoporosis la disminución de la fuerza del tejido del hueso se relaciona a otros factores además de la DMO, como son la velocidad de resorción y producción de hueso nuevo, la geometría de las unidades óseas y la microarquitectura. Aunque para la determinación de la microarquitectura se requiere biopsia de hueso, herramienta que no es utilizada en la práctica clínica habitual; por lo que la medición de la DMO mediante la densitometría (absorciometría de

rayos X con fotón dual) se ha asumido como el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis; sin embargo, el diagnóstico clínico de osteoporosis sólo se puede hacer ante la presencia de una fractura por fragilidad, sin determinación de medición de la DMO.

De acuerdo con la OMS la clasificación de las enfermedades relacionadas con pérdida de masa ósea se clasifican según la medición de la DMO por densitometría. Un T-score de 2.5 D.E. o menor por debajo de la media de la población joven se define como osteoporosis (descartando otras causas de densidad mineral ósea baja como la osteomalacia) mientras que un T-score por debajo de -1.0 y superior a -2.5 D.E. se define como osteopenia, ambas condiciones se conocen como entidades de masa ósea baja. (2,3) Por otra parte, el Z-score es una comparación entre la densidad mineral ósea del paciente y la población ajustada a edad, por lo que un Z-score de -2.0 o menos D.E. se considera por debajo del esperado en el rango de edad. (4)

La osteoporosis posmenopáusica aparece después de los 50 años de edad en la mayoría de las pacientes, se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (esponjoso) en comparación con el hueso cortical. Se sabe que la pérdida de estrógenos lleva una elevación de los niveles séricos de IL-6 que se cree producen reclutamiento y activación de los precursores de los osteoclastos con el consiguiente aumento de la resorción ósea del hueso trabecular. (5)

La Osteoporosis se clasifica en dos tipos, uno relacionado con la disminución de la masa ósea secundaria a alteración del ambiente estrogénico, siendo la menopausia la causa más común, también llamada tipo 1 o posmenopáusica; y el segundo, relacionado con situaciones que alteran el recambio óseo (enfermedades endocrinas, neoplasias, enfermedades reumáticas, insuficiencia renal crónica y fármacos) llamada osteoporosis tipo 2 o secundaria. En las mujeres posmenopáusicas, la concentración sérica de calcio y fósforo suelen ser normales aunque en algunos casos se puede apreciar ligera hiperfosfatemia; aproximadamente 20% de las mujeres con pérdida de masa ósea pueden presentar hipercalcemia (5). En México la probabilidad de fractura de cadera para pacientes mayores de 50 años es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombre (6).

Los estudios epidemiológicos muestran que entre el 30-50% de mujeres posmenopáusicas sufrirá una fractura relacionada con el osteoporosis en su curso de la vida y casi 75% de fracturas de cadera, de columna y antebrazo ocurren entre pacientes mayores de 65 años (6). Alrededor de 7% de los pacientes que sobreviven cualquier tipo de fractura tienen algún grado de discapacidad permanente y el 8% de ellos requiere cuidados especiales. En los Estados Unidos una mujer de 50

años tiene un 13% de probabilidad de sufrir otra fractura relacionada con la disminución de la capacidad funcional después de haber sufrido cualquier tipo de fractura (7). De tal forma que aproximadamente 1.6 millones de fracturas de cadera ocurren por todo el mundo cada año, entre 5-10% de pacientes experimenta una fractura recurrente de la cadera, con un intervalo medio entre la primera y segunda fractura de 3.3 años. Casi el 75% de todas las fracturas de cadera ocurre en las mujeres y cerca de 25% de fracturas de la cadera en la gente mayor de 50 años ocurre en los hombres (8).

Existen diferentes métodos para medir la DMO, la absorciometría por rayos X de fotón dual (DXA) o densitometría da un estimado preciso de ésta; en muchos estudios el riesgo de la mayoría de fracturas es inversamente proporcional a la densidad mineral ósea. (9). Algunos estudios sugieren que el riesgo de fractura en un sitio en particular es mejor estimado si se hace una medición de la densidad mineral ósea en ese sitio (10). Mientras que otros estudios han encontrado que la medición de la DMO en cualquier sitio predice el riesgo de fracturas en todos los sitios de igual manera. (11). La referencia estándar para propósitos diagnósticos es la densitometría de cadera (cuello femoral o cadera total) (12). Actualmente se recomienda mediciones de densitometría en columna y cadera ya que las fracturas en estos sitios tienen gran impacto en la salud de las pacientes. Además la densidad mineral ósea en cadera tiene el mayor valor predictivo para fractura de cadera y en caso de iniciar terapia la medición de DMO en columna es útil ya que tiene menor variabilidad y puede detectar respuestas tempranas a la terapia con respecto a DMO de cadera. (12)

La OMS ha desarrollado en colaboración con el centro de Enfermedades Óseas Metabólicas de la Universidad de Sheffield UK, una calculadora de riesgo de fractura disponible en línea llamada FRAX[®] que funciona como un auxiliar en hacer decisiones de tratamiento durante el transcurso de la evaluación clínica de los pacientes. Esta calculadora genera resultados como: la probabilidad a 10 años de un evento osteoporótico mayor, la probabilidad a 10 años de una fractura de cadera, y el índice de masa corporal. La ventaja de esta herramienta es que es país específico, con cada modelo de país basado en datos epidemiológicos nacionales sobre incidencia de fracturas. (13)

Otros factores en el estilo de vida pueden contribuir a la pérdida ósea, incluyendo tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo y pobre nutrición, por tanto, éstos también deben ser considerados en el análisis del paciente, además de la estatura y el peso. La

evaluación de laboratorio permite diagnosticar causas secundarias de osteoporosis como enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o hipercortisolismo subclínico, menopausia precoz, enfermedad celíaca y otras formas de malabsorción, hipercalciuria idiopática, o raramente enfermedades de tejido conectivo. De tal forma que dentro del análisis inicial de mujeres posmenopáusicas con T-score menor a -2.5 y/o una fractura por fragilidad se debe incluir determinaciones de calcio, fósforo, albúmina, proteínas totales, creatinina, enzimas hepáticas incluida la fosfatasa alcalina y electrolitos, cuenta de 25-hidroxitamina D, y excreción urinaria de calcio. (5)

Con relación a los abordajes terapéuticos se incluye ingestión adecuada de calcio (alrededor de 1,200 mg/día en condiciones normales y de hasta 1,500 mg diarios en la pubertad, el embarazo, la lactancia, la postmenopausia y geriátricos). Estas necesidades de calcio se obtienen preferentemente mediante la dieta, aunque si no se consiguen es necesario recurrir a suplementos farmacológicos, como son las sales de calcio, carbonato cálcico (40% de calcio elemental), fosfato cálcico (39%), gluconato cálcico (9%); citrato cálcico (21%), pidolato cálcico (13%). El carbonato cálcico, el más usado, precisa la presencia de ácido gástrico para su absorción. Las sales de calcio incrementan la DMO cuando se toman antes de los 20-30 años de edad (anterior al pico de masa ósea máximo) sobre todo en personas sanas que realizan además una actividad física adecuada. El aumento de la ingestión de calcio, por sí solo, no es suficiente tratamiento de la osteoporosis, los suplementos de calcio no impiden la pérdida ósea posmenopáusica temprana, aunque pueden disminuir las pérdidas óseas en mujeres mayores hasta en un 50% (14).

El aporte óptimo de vitamina D regula la síntesis de otras hormonas calciotropas como la parathormona y actúa en diversos órganos implicados en la homeostasis cálcica, sobre todo el intestino, favoreciendo la absorción intestinal de calcio, siendo el principal regulador de su absorción activa. La disminución en la ingestión y síntesis de vitamina D y la disminución en los valores séricos de calcitriol producen una disminución de la absorción y de los valores plasmáticos de calcio, con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario que contribuye al aumento del recambio óseo y a la pérdida ósea. Dada la prevalencia encontrada de deficiencia de vitamina D se plantea la necesidad de suplir con vitamina D a poblaciones de riesgo de pérdida ósea como la mujer posmenopáusica. Los estudios establecen que un valor de 40 ng/ml, óptimo para la salud ósea, se consigue con 400-800 U/día de vitamina D; mientras que con la edad existe una disminución de la concentración sérica de 25-OH-D debido a la menor exposición a la luz solar y,

quizás a disminución de su síntesis cutánea, ya que a partir de los 50 años, la capacidad de síntesis en piel es 50% menor que en sujetos de 20 años. Hasta el 70-100% de los ancianos que residen en instituciones o se encuentran hospitalizados tienen valores plasmáticos disminuidos de calcitriol. La vitamina D se utiliza combinada con calcio como sustento a otros tratamientos en osteoporosis en dosis de 400-800 U/día. Se utiliza dosis más altas en pacientes de riesgo de hipovitaminosis D (ancianos y déficit de absorción, fundamentalmente): dosis de 50,000 UI/ 1 a 3 veces semanales, aunque requiere control analítico periódico de calcemia, fosfatemia, creatinina y calciuria de 24 h. (14).

La actividad física que implique sobrecarga mecánica (caminar, correr, subir y bajar escaleras, saltar y bailar, etc.) de forma regular, potencia la musculatura y mejora la movilidad del individuo. Además, el ejercicio puede aumentar la masa ósea, aunque no se ha establecido la intensidad ni la periodicidad óptima para conseguirla. La práctica de programas específicos para la potenciación de la musculatura requiere supervisión con el fin de evitar los ejercicios que sean nocivos para la columna. Con esto se consigue reducir el riesgo de caídas (8).

Para el tratamiento farmacológico se tienen disponibles el tratamiento hormonal sustitutivo, bifosfonatos, Raloxifeno y calcitonina. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea con un mínimo de efectos colaterales; como resultado de ello, se están usando ampliamente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. La principal limitación de los Bifosfonatos orales es su pobre absorción (<1%) y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica, además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada o con limitaciones físicas (19). Por estas razones, es importante disponer de la vía de administración parenteral. Son varios los fármacos de este grupo que se han investigado, en su formulación intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, no existen estudios clínicos con asignación al azar que comparen los Bifosfonatos intravenosos y los orales, considerando como desenlace principal la reducción del riesgo de fractura. En un estudio de comparación entre alendronato 70 mg vía oral semanal y risedronato 35 mg oral semanal con seguimiento a 2 años el primero demostró una mayor ganancia en la DMO (en trocánter 4.6% vs. 2.5%) con mejor tolerabilidad gastrointestinal (13). El alendronato es considerado seguro a 10 años de seguimiento este tratamiento con 10 mg diarios de alendronato produce un incremento en la DMO de 13.7% en columna lumbar (IC 95% = 12-15.5), 10.3% en el trocánter (IC 95%= 8.1 a 12.4), 5.4% en cuello

femoral (IC 95%= 3.5 a 7.4) y 6.7% en fémur (IC 95%= 4.4 a 9.1) comparado con los valores iniciales (15).

Mientras que el ácido zoledrónico es una opción parenteral para el tratamiento de la osteoporosis con una posología de 5 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos administrada de forma anual y según la ficha técnica del producto no es necesario ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de este producto es igual que otros bifosfonatos y el zoledronato no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Después de sólo 24 h de una dosis intravenosa, el 99% del ácido zoledrónico ha salido de la sangre; de ese porcentaje, el 61% ha sido capturado por el hueso y el 39% restante ha sido excretado por el riñón. Un $44 \pm 18\%$ de la dosis administrada puede recuperarse en orina en 24 h, el resto se une al hueso y se libera lentamente a la circulación. La semivida de eliminación del zoledronato en plasma es de 7 días aproximadamente. Concentraciones en plasma son detectables hasta 28 días. El fármaco permanece unido al hueso desde meses hasta años (16). A diferencia de otros bifosfonatos orales que deben tomarse todos los días, cada semana o cada mes, la administración del ácido zoledrónico 5 mg (Aclasta®) se realiza una vez al año. Esto significa que con un solo tratamiento, las pacientes pueden recibir protección contra fracturas osteoporóticas por un año, con la gran ventaja de un 100% en la adherencia al tratamiento (16).

El estudio HORIZON, un estudio a tres años, en los que se administraba, a manera de infusión endovenosa, 5 mg del ácido zoledrónico, comparada con placebo, evaluó el potencial de una dosis anual de ácido zoledrónico 5 mg para disminuir el riesgo de fractura en 7,736 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, estudiadas en 239 centros clínicos de 27 países. Incluyeron mujeres de 65 a 89 años de edad con una DMO con T-score en cuello de fémur de -2.5 D.E. ó -1.5 D.E. con 2 fracturas vertebrales leves o 1 fractura vertebral moderada o severa. (17) Las pacientes fueron seguidas por espacio de tres años y evaluadas periódicamente con entrevistas, análisis de laboratorio y medición de la DMO por densitometría. Este estudio tuvo los siguientes resultados el 84% de los pacientes se mantuvo en seguimiento los tres años; 81% recibió las tres infusiones endovenosas. Se observó una reducción de 70% en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales morfométricas y reducción de 77% en riesgo de sufrir fracturas vertebrales clínicas en el grupo tratado con ácido zoledrónico 5 mg versus el grupo placebo. Además de reducción de 41% en el riesgo de sufrir fracturas de cadera y 25% de sufrir fracturas no vertebrales en el grupo tratado con ácido zoledrónico 5 mg versus el grupo placebo. En las pacientes tratadas con ácido

zoledrónico 5 mg se observó un aumento de 6.7% de la DMO en columna lumbar, 6.02% en cadera total y 5.06% en cuello de fémur. (17)

En un estudio previo realizado en este centro a 12 meses el ácido zoledrónico mostró mayor eficacia para incrementar la densidad mineral ósea que el alendronato y este beneficio está fuertemente ligado a la adherencia. (18)

JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que se distingue por la disminución de la densidad y calidad de los huesos y conforme los huesos se tornan más porosos y frágiles, el riesgo de fractura aumenta considerablemente. La pérdida de hueso es silenciosa y progresiva. No suele haber síntomas, hasta que se produce la primera fractura. En general, la pérdida ósea es gradual al paso de los años por lo que muchas veces la persona se fractura sin percatarse que padece osteoporosis. Cuando esto ocurre, el daño a los huesos ya es mayor. Sin embargo la osteoporosis es, en la actualidad, una enfermedad básicamente tratable y, con la combinación de cambios en el estilo de vida y un tratamiento médico adecuado como los bifosfonatos tanto de administración oral como parenteral, se espera como beneficio incremento de la densidad mineral ósea, disminución del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, así como disminución de las complicaciones (inmovilidad) y mortalidad secundarias a las fracturas, el análisis de estos permite determinar eficacia y apego de la población, y determinar cual es mas factible de usar en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de ácido zoledrónico anual comparada con la administración de alendronato semanal, a 3 años, en mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea?

Hipótesis

El tratamiento anual con 5mg de ácido zoledrónico mejora el valor de T-score en un 10% en pacientes posmenopáusicas comparado con 70 mg de alendronato semanal.

El tratamiento anual con 5mg de ácido zoledrónico disminuye el riesgo de fracturas al 50% en pacientes postmenopáusicas comparado con 70 mg de alendronato semanal.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Comparar la eficacia definida como cambio en DMO al comparar las cifras iniciales con las de 3 años en pacientes que recibieron infusiones anuales de ácido zoledrónico, alendronato semanal y entre ambos grupos de mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea.

Objetivo secundario

Comparar presentación de nuevas fracturas vertebrales y de cadera entre ambos grupos.

Tipo de estudio

Ensayo clínico comparativo aleatorizado entre dos grupos para recibir ácido zoledrónico 5 mg intravenoso anual por 3 años consecutivos contra alendronato 70 mg oral semanal, abierto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Definición del universo: Mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja, menores de 80 años de edad, ambulatorias, del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. La muestra se obtendrá del registro de densitometría y de pacientes posmenopáusicas que acudan a consulta de Ginecobstetricia, Medicina Interna, Medicina General y Ortopedia.

Tamaño de Muestra:

Cálculo de muestra en proporciones, para evaluar si rechazar la hipótesis de que el tratamiento con alendronato 5 mg anual tiene eficacia menor del 10% (de la DMO medida por densitometría de cadera y columna) al compararlo con del grupo de pacientes que tomará 70 mg de alendronato semanal. Nivel de riesgo 0.05 (alfa) y poder estadístico del 80% (beta 0.20)

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Z alfa = 1.960

Z beta = 0.842

p = 0.05

n= 27 pacientes por grupo

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Mujeres posmenopáusicas (cese de la menstruación por 12 meses o más, que no sea causado por medicamentos), en un rango de edad de 45 a 79 años. Se incluyen pacientes con antecedente de histerectomía sin ooforectomía, deberán tener al momento de la admisión un índice de Karnofsky de 90 o 100 puntos y firmar un consentimiento informado. Además, deberán tener por densitometría diagnóstico de baja masa ósea con una DMO de -1.0 D.E. o menor, de acuerdo con los criterios de la OMS, ya sea en columna o en cadera. No deberán estar tomando moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como: Raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, ospemifeno y arzoxifeno o deberán haberlos suspendido 6 meses antes; tampoco deberán haber recibido anti-resortivos: alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, etc.; pueden recibir terapia hormonal de reemplazo con estrógenos.

Criterios de exclusión: Que se haya establecido diagnóstico de enfermedad ósea metabólica adicional como causa de baja masa ósea. Se excluirán a mujeres que tengan cualquier tipo de cáncer o hayan recibido tratamiento para ello, así como a aquellas que estén en tratamiento con prednisona o equivalentes en dosis ≥ 5 mg/día durante 3 o más meses (5 mg de prednisona equivalen a: 20 mg hidrocortisona, 4 mg metilprednisona, 4 mg triamcinolona, 0.75 mg betametasona, 0.75 mg dexametasona, 6 mg deflazacort), que tengan un índice tabáquico > 20 paquetes/año, aquellas con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (creatinina >1.5 mg/dl, o IFG calculado o medido < 35 ml/min), insuficiencia cardíaca diagnosticada por clínica o ecocardiograma, enfermedad tiroidea conocida sin tratamiento o con tratamiento irregular, cuando no haya pruebas tiroideas adecuadas en los últimos 6 meses o éstos se encuentren alterados, enfermedad hepática crónica (con alteración de las PFH y datos clínicos) y cuando haya

trastornos conocidos de la motilidad esofágica, estenosis, reflujo gastro esofágico grave (g III ó IV) o historia de hemorragia digestiva por úlcera gástrica.

Criterios de eliminación: retiro de su autorización a participar en el estudio. Inicio de cualquier otra terapia anti-resortiva o teriparatide o cualquier droga experimental con el propósito de modificar el estado hormonal o la calidad de la masa ósea, durante el estudio o por violaciones al protocolo.

Métodos

Después de la invitación a participar en protocolo de estudio, se explica posibilidad de aplicación de medicamento intravenoso o tratamiento oral, se verifica que las pacientes cumplan los criterios de inclusión y no tengan los de exclusión. Se tomará como día 0 del estudio el momento de firma de consentimiento informado para ingreso al estudio, se realiza historia clínica completa, encuesta de ingestión de calcio y exploración física por médico residente responsable de protocolo, en esa ocasión se solicita telerradiografía de tórax, biometría hemática completa, glucosa sérica, urea y creatinina, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, perfil tiroideo y hormonal, una vez realizado el cálculo de la depuración de creatinina se solicita densitometría ósea y radiografías de columna lumbar y cadera. De acuerdo con el resultado de la densitometría se asigna al azar mediante una tabla de números aleatorios para recibir tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg IV anual más 600 mg diarios de carbonato de calcio y 400 UI de vitamina D, o 70 mg de alendronato semanal más 600 mg de carbonato de calcio y 400 UI de vitamina D diario. Se realizará control anual con biometría hemática completa, glucosa, urea y creatinina, electrolitos séricos y examen general de orina, además de densitometría ósea y radiografías de columna lumbar y cadera.

Una vez iniciado el tratamiento, se programará cita para entrega de resultados, verificación de presencia de efectos adversos y surtimiento de recetas de calcio + vitamina D a los pacientes asignados al grupo de ácido zoledrónico o de calcio + vitamina D y alendronato en los asignados para recibir esta combinación. La primera cita será al primer mes y posteriormente cada 3 meses durante todo el seguimiento.

Para la administración de ácido zoledrónico se citará a las pacientes al área reservada para ello previa administración de 1 g oral de paracetamol y toma de electrocardiograma de superficie, además de verificar que hayan ingerido la dosis de calcio correspondiente. Se realizará entrevista telefónica a las 24 y 48 h para evaluar efectos adversos con una lista estructurada de acuerdo con

lo mencionado por el fabricante y reportes previos. Cada año se realizará la misma valoración. (se anexa lista)

Tolerancia

Para la evaluación de la tolerancia a los medicamentos se evaluará mediante la encuesta telefónica previamente mencionada en los del grupo de ácido zoledrónico y en las visitas mensual y trimestrales de ambos grupos, con una lista de síntomas previamente condensada y estructurada, así como la revisión de las consultas y tratamientos que se hayan otorgado en el periodo por médicos de la institución, registrados en el expediente electrónico.

Adherencia.

La adherencia al tratamiento se verificará en el caso del grupo del alendronato con la ocurrencia a las citas para resurtimiento e intercambio de cajas vacías. Cuando la paciente se retrase más de un mes se realizará llamada telefónica para concertar cita o conocer la causa de la ausencia, el retraso de 3 meses o mayor implicará la separación del protocolo.

VARIABLES, DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Independientes: edad, género, DMO

Densidad ósea (score T < -2.5 DE): Variable Categórica numérica de razón. Definida como la alteración de la micro arquitectura del hueso o disminución de la densidad mineral ósea (DMO) cuantificada mediante densitometría ósea se reportara en score-T.

Edad (años): Variable Categórica numérica de razón. Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta la fecha. A mayor edad, mayor riesgo de fracturas sintomáticas y asintomáticas.

Peso (Kg): Variable Categórica numérica de razón. Es el valor de fuerza de gravitación universal con que la tierra atrae a un cuerpo. Medido en Kg mediante una báscula mecánica. Se tomará descalzo, colocando al individuo en el centro del plato horizontal de la balanza, en posición de pie. Mujeres con peso menor de 57 Kg tienen mayor riesgo de fracturas.

Talla (cm): Variable Categórica numérica de razón. Estatura o altura de las personas, se realizara con el paciente descalzo, en posición erecta, con la espalda en contacto con el estadímetro, brazos extendidos paralelos al lado del cuerpo, talones juntos y cabeza colocada

siguiendo el plano de Frankfurt. En el momento de la lectura el paciente mirará al frente y hace una inspiración profunda, a fin de compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.

IMC (Kg/m²): Variable Categórica numérica de razón. Se utilizará la fórmula Peso/Talla^2 , según la fórmula del Índice de Quetelet. El resultado será reportado en kg/m². Con base en dicho resultado, el paciente será catalogado como normal (IMC 19.1 – 25 kg/m²), sobrepeso (25.1 – 30 kg/m²) u obeso (>30.1 kg/m²). Un IMC < 20 se ha relacionado con mayor frecuencia de fracturas.

Ingestión de Calcio (mg/día): Variable Categórica numérica de razón. Se registrara como la cantidad de calcio consumido en un día habitual entre semana.

Ejercicio (min/día). Variable Categórica numérica de razón. Es la actividad física diferente de las labores de trabajo y el hogar realizadas por la persona evaluada. Se reportara en trabajo físico diario en *ligero*: 75% del tiempo sentado o de pie y el 25% del tiempo restante de pie y moviéndose; *moderado* 40% del tiempo sentado o de pie y el 60% del tiempo restante en actividad ocupacional; *e intenso* 25% del tiempo sentado o de pie y el 75% del tiempo restante actividad ocupacional.

Tabaquismo (IT): Variable Categórica numérica de razón. Hábito de fumar tabaco, expresado como el producto del cociente del tiempo de exposición por el número de cigarrillos consumidos al día dividido entre 20.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Procedimiento de estudio	Al ingreso	A los 7-15 días	Primer Año	Segundo Año	Tercer Año
Consentimiento informado	X				
Historia Clínica	X				
Exploración Física	X				
Tele de tórax	X				
Dep de creatinina		X			
Rx Columna Lumbar y cadera	X		X	X	X
BH, QS, ES, PFHS	X		X	X	X
Perfil Hormonal, Perfil Tiroideo, TP y TTP	X				

DMO	X		X	X	X
Aplicación de Ácido zoledrónico		X	X	X	X
Análisis			X		X

Se tomará como día 0 del estudio el momento de firma del consentimiento informado para ingreso al estudio. La Historia clínica y exploración física realizada por médico responsable de protocolo. La depuración de creatinina se considero criterio de eliminación una Cr sérica >1.5 o IFG <60ml/min).

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de interés como desenlaces primarios son la DMO medida con la densitometría a los 3 años. Para ello se comparará el resultado total de cadera y de columna al inicio, en g/cm² de masa ósea, en promedio del grupo y D.E. y se comparará con el mismo grupo entre sí al inicio y 3 años con prueba t para muestras pareadas, así como entre ambos grupos al inicio y ambos grupos a los 3 años con prueba t para muestras independientes. Por otra parte se agruparán los pacientes de acuerdo a densitometría de cadera y de columna en osteoporosis y osteopenia. Se evaluará la proporción de pacientes de cada grupo que cambió de osteoporosis a osteopenia según este criterio y se analizará con X².

Los análisis de tolerancia y adherencia se harán categóricos con X², para cada grupo y entre los grupos considerando, intolerante con cualquier síntoma positivo y adherente a los que hayan recibido el 80% o más del tratamiento asignado.

Consentimiento informado

Formato anexo

Recursos y logística

Los pacientes serán vistos por el Residente encargado del proyecto en todas sus citas, con la supervisión de un médico de base de Medicina Interna quien elaborará las recetas y estudios necesarios. No se requiere de espacios físicos, personal o medicamentos adicionales. La papelería

necesaria , diferente de los formatos oficiales, será costeadada por los investigadores. Las llamadas telefónicas locales se realizarán en la red del Hospital, las foráneas (de larga distancia) en los celulares de los participantes.

RESULTADOS

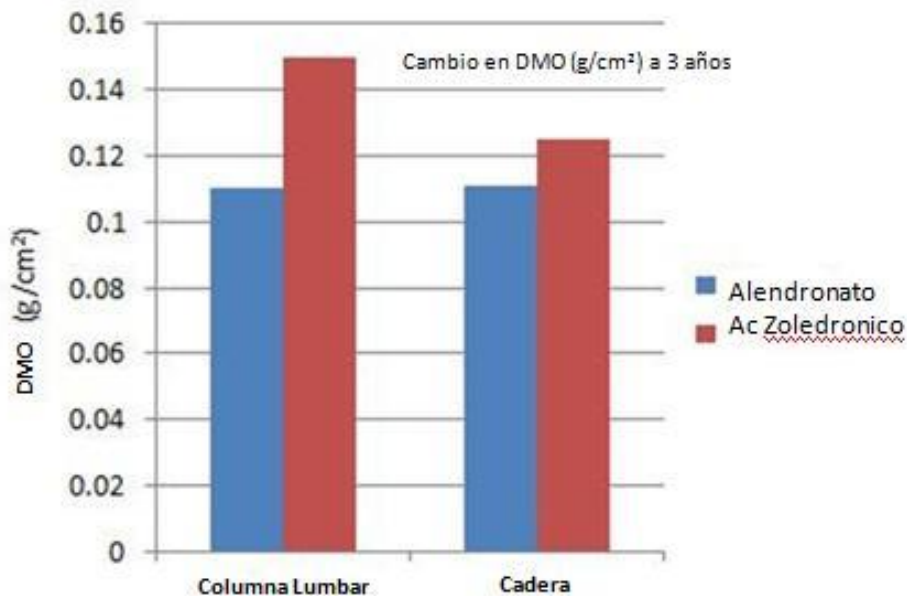
Originalmente se asignaron 118 pacientes, 59 en grupo de alendronato (AL) 70mg semanales con suplemento diario de calcio y vitamina D, y 59 pacientes en el grupo de acido zoledrónico (AZ) 5mg IV anual con suplemento diario de calcio y vitamina D al inicio del estudio. A los 3 años, 41 pacientes del grupo alendronato y 45 pacientes del grupo zoledrónico completaron la evaluación. Del grupo de AL se excluyeron 18 pacientes (30%) para el análisis final principalmente por cambio de sitio de adscripción, no asistencia a citas de control, suspensión de tratamiento por mutuo propio y por presentación de síntomas gastrointestinales. (Ver tabla), del grupo de AZ se excluyeron 14 pacientes (23%) para el análisis final principalmente por cambio de sitio de adscripción y no asistencia a citas de control (Ver tabla). No se reporto ningún fallecimiento, se reportaron 2 fracturas, una en cada grupo, una fractura de cadera por caída de su propia altura en grupo de alendronato y una fractura de Colles por caída en grupo de acido zoledrónico. En este seguimiento no se reportaron fracturas de columna, ni osteonecrosis mandibular en ninguno de los grupos.

	Alendronato 70mg /semanal	Ac. Zoledronico 5mg anual
Inicio de estudio	59	59
Edad promedio	61 ± 7	62 ± 6
Fin de estudio	41 (69.4%)	45 (76.2%)
Pacientes excluidos	18 (30%)	14 (23%)
Cambio de adscripción	3	3
Falta de control DMO	4	5
Uso de otro medicamento para osteoporosis	3	1
Suspensión de tratamiento	8	5
Síntomas gastrointestinales	10 (24%)	-----
Síntomas gripales en 1era infusión	-----	11 (24%)
Fx cadera	0	1
Fx muñeca	1	0

El T-score basal en el grupo de Alendronato fue en cadera -1.55 y columna -1.9 y para el grupo de ácido zoledrónico T-score en cadera -1.54 y columna -1.9.

El cambio del T-score en DMO en el grupo de alendronato fue de -0.8/1.2 basal en cadera a -0.9/1.1 (p=NS) y -1.8/1.0 a -1.9/1.1 en columna lumbar (p=0.01), para el grupo de ácido zoledrónico los cambios fueron en cadera de -1.2/1.3 a -1.1/1.1 (p=0.02) y en columna -2.35/1.3 a -2.2/1.2 (p=0.001).

El 24% (10) de las pacientes en grupo de alendronato manifestaron síntomas gastrointestinales, manejados con Inhibidores de bomba de protones (recabado de encuestas y valoración en citas). El 24% (11) de las pacientes del grupo de ácido zoledrónico presentaron síntomas de mialgias, artralgias y fiebre con la administración de la primera infusión del medicamento, manejado con tratamiento sintomático, en las administraciones subsecuentes, manifestaron reducción de dichos síntomas.



	CADERA					
	AL inicio	AL final	AZ inicio	AZ final	Todos inicio	todos final
Osteopenia	16	16	26	25	42	41
osteoporosis	1	1	2	0	3	1
normal	24	24	17	20	41	44
total	41	41	45	45	86	86

	COLUMNA						
	AL inicio	AL final	AZ inicio	AZ final	Todos inicio	todos final	
osteopenia		29	27	21	20	50	47
osteoporosis		12	9	24	21	36	30
normal		0	5	0	4	0	9
total		41	45	41	45	86	86

DISCUSIÓN

En el entendimiento que la osteoporosis es un desorden sistémico esquelético caracterizado por pérdida de tejido óseo, alteración en microarquitectura y fragilidad ósea, por tanto aumenta el riesgo de fractura en adultos mayores, la deficiencia de estrógeno en mujeres postmenopaúsicas es el factor desencadenante más frecuente, y se recomienda inicio de manejo habitualmente en pacientes que cumplen criterio de OMS de T-score -2.5 o más. También se recomienda el inicio de terapia en pacientes con osteopenia que realizan actividad física intensa o tienen riesgo de fractura de cadera a 10 años mayor al 3% (apoyados por la herramienta FRAX).

El manejo de osteoporosis con bifosfonatos aprobado hoy en día, ha demostrado eficacia en prevención de fracturas en ensayos clínicos a nivel internacional en los últimos 3 a 4 años, sin embargo hasta el momento se han llevado a cabo ensayos comparativos entre bifosfonatos orales entre sí y la presentación intravenosa (Acido zoledrónico) contra placebo, con buenos resultados

en la prevención de fracturas demostrado en el corte de HORIZON a 3 años y HORIZON a 6 años. Dentro de los propósitos de este estudio se realiza una comparación entre bifosfonato oral contra bifosfonato intravenoso, encontrando que la infusión anual de ácido zoledrónico pareciera ser superior a la administración oral semanal de alendronato en este grupo de mujeres postmenopáusicas mexicanas, demostrado por mejoría en Densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como cadera, además en un análisis a un año mejor adherencia al uso anual de AZ y menos efectos adversos.

Por el momento el consenso internacional recomienda 5 años de tratamiento con bifosfonatos, y nueva evidencia muestra protección por 5 años o mismo riesgo de fractura, esto permite una ventana de evaluación de esta cohorte de pacientes en los próximos 5 años en los cuales solo llevarán manejo con Calcio y Vitamina D oral.

CONCLUSIONES

La infusión con ácido zoledrónico parece tener la misma respuesta que la dosis semanal de alendronato en este grupo de pacientes mexicanas postmenopáusicas, con osteopenia y osteoporosis, con mejoría en la DMO tanto de cadera como de columna. Además de buen apego a tratamiento, no se presentaron los efectos adversos reportados en la literatura con respecto al uso de ácido zoledrónico que involucraran suspensión de tratamiento. Queda abierta la ventana para un análisis posterior, una vez administradas las dosis recomendadas hasta el día de hoy por los comités internacionales y la OMS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17:505S.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland 1994.
3. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137.
4. Binkley, N, Bilezikian, JP, Kendler, DL, et al. Summary of the international society for clinical densitometry 2005 position development conference. *J Bone Miner Res* 2007; 22:643.
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine*, 1993, 94:646–650.
6. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Esperanza Ramírez, Jorge Salmeron, John A Kanis, Steven R Cummings. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int.* (2005)16:2025.
7. Chrischille EA. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991; 151:2026-32
8. International Foundation for Osteoporosis (IOF) – “Facts and statistics about osteoporosis and its impact”. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>
9. Ross, PD, Davis, JW, Epstein, RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114:919.
10. Cummings, SR. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1889.
11. Black, DM, Cummings, SR, Genant, HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7:633.
12. Kanis, JA, Gluer, CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11:192.
13. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>
14. Rebecca D. Jackson. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
15. Henry G. Bone, M.D., David Hosking. Ten Years’ Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.

16. Kenneth W. Lyles, M.D., Cathleen S. Colón-Emeric, M. H. Sc., Jay S. Magaziner, Jonathan D. Adachi, Carl F. Pieper, Carlos Mautalen, *et al.* Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
17. Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D, Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
18. Chávez Valencia, Arce Salinas. Estudio costo-minimización entre ácido zoledrónico parenteral una vez al año y bifosfonato oral semanal en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos. Evaluación Mayo 2008 a mayo de 2009

ANEXOS

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de
_____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

D E C L A R O

Que el Doctor: _____; del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad me ha invitado a participar en el Proyecto de Investigación científica llamado:

Eficacia de ácido zoledrónico anual y alendronato semanal a 3 años de seguimiento en mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Ensayo clínico comparativo con asignación al azar de 2008 a 2011.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir se encuentran: Los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de bifosfonatos (ácido zoledrónico y alendronato) son : síntomas similares a la gripe (11.9%), fiebre (6.8%), cefalea (6.2%), náusea (1.9- 5.6%), gastritis (1%), dolor óseo (4.5%), mialgia (6.2%), artralgia (4.0%), dispepsia (2.7%) distensión abdominal (1.0-1.4%); constipación (0.8%, 1.6%); flatulencia (0.4%-1.6%); calambres musculares (0.2%-1.1%); gastritis (0.2%-1.1%), necrosis de mandíbula en grupo vulnerable 0.001%, hipocalcemia (0.3-2.3%) dentro de los 9 a 11 días posterior a la administración del fármaco que suelen ser transitorios. Las reacciones alérgicas se presentar en un 0.2%, al utilizar cualquiera de los fármacos prescritos.

Los beneficios que se esperan del tratamiento de la osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas son incremento de la densidad mineral ósea, disminución del riesgo de fracturas

vertebrales (70%) y de cadera (45%), disminución de las complicaciones (inmovilidad) y mortalidad secundarias a la fracturas.

Para la realización de este protocolo se realizara Historia Clínica completa, exploración física, se me tomará sangre, orina, radiografía de tórax; se me realizará densitometría ósea inicial y al año, electrocardiograma, me harán preguntas y contestaré y llenaré algunos cuestionarios por mi mismo cada vez que se me pida. Ningún otro procedimiento será realizado sin un nuevo consentimiento escrito.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.

Y en tales condiciones

CONSIENTO PARTICIPAR

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20__

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de
_____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo
proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda
responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Cuadro 1. *Escala de Karnofsky.*

100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
30	Invalidez severa, hospitalización indicada
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
0	Muerto

ANEXO : **Calculador de Calcio de la IOF**

Iniciales:	Edad:	Ficha
Grupo de estudio:		Número de registro interno
Fecha		
¿Cuántas veces por semana come los siguientes alimentos?		
Comida	Porción promedio / Calcio	¿Cuántas porciones? Ej: Ninguno, 1 porción por día, 2 porciones por día, 1 porción por semana, 2 porciones por semana
Leche		
Leche, semidescremada	vaso, 200 ml / 240 mg	
Leche descremada	vaso, 200 ml / 244 mg	
Leche entera	vaso, 200 ml / 236 mg	
Licudo/Milkshake	300 ml / 387 mg	
Yogur y crema		
Yogur (bajas calorías, con frutas)	pote, 150 g / 210 mg	
Yogur (bajas calorías, solo)	pote, 150 g / 243 mg	
Crema chantilly	porción, 45 g / 26 mg	
Requesón	100	100 gr
Crema	cuchara sopera, 15 g / 13 mg	
Quesos		
Azul danés	porción, 40 g / 296 mg	
Edam	porción, 40 g / 271 mg	
Feta	porción, 40 g / 144 mg	
Camembert	porción, 40 g / 240 mg	
Cheddar	trozo mediano, 40 g / 296 mg	
Untable	porción, 30 g / 20 mg	

Cottage	pote pequeño, 112 g / 142 mg	
Mozzarella, fresca	porción, 56 g / 392 mg	
Parmesano, fresco	porción, 30 g / 351 mg	
Verduras		
Brócoli, hervido	porción, 85 g / 34 mg	
Berro, crudo	atado pequeño, 20 g / 34 mg	
Col rizada	porción, 95 g / 143 mg	
Garbanzos, hervidos	3 cucharas soperas, 90 g / 41 mg	
Chauchas/guisantes	porción, 90 g / 50 mg	
Lentejas	1 plato, 75	
Acelgas (aprox. 200-250 gr)	1 plato, 250	
Espinacas	1 plato, 150	
Lechuga, escarola, endibias	1 plato, 40	
Habas/arvejas cocidas	porción, 135 g / 72 mg	
Frutas Secas		
Almendras	12 unidades enteras, 26 g / 62 mg	
Castañas	6 unidades enteras, 20 g / 34 mg	
Avellanas	20 unidades enteras, 20 g / 28 mg	
Semillas de sésamo	1 cuchara sopera, 12 g / 80 mg	
Nueces	12 mitades, 40 g / 38 mg	
Postres		
Torta de queso/cheesecake con frutos	porción promedio, 120 g / 94 mg	
Natilla hecha con leche	porción promedio, 120 g / 166 mg	
Budín de arroz, en lata	porción promedio, 200 g / 176 mg	
Helado de vainilla	porción promedio, 75 g / 75 mg	
Flan, natillas, arroz con leche, helado cremoso, postre lácteo	porción promedio, 120	

Fromage frais/Postre lácteo con frutas	pote pequeño, 60 g / 52 mg	
Pescados		
Sardinas en aceite, en lata	porción, 100 g / 500 mg	
Arenque, frito	porción, 80 g / 100 mg	
Salmón, en lata	porción promedio, 100g / 79 mg	
Carne (1 bistec, ¼ pollo, pavo, pato, 100 gr otra carne)	1 plato, 30mg	
Paté de pescado	envase pequeño, 35 g / 98 mg	
Panes y harinas		
Pasta sola y cocida	porción, 230 g / 85 mg	
Arroz blanco y hervido	porción, 180 g / 32 mg	
Pan blanco	rebanada, 30 g / 15 mg	
Pan integral	rebanada, 30 g / 34 mg	
Muesli, estilo suizo	porción, 50 g / 55 mg	
Frutas		
Higos, listos para comer	4 unidades, 220 g / 120 mg	
Grosellas	2 cucharas soperas, 50 g / 47 mg	
Naranja	pelada, 160 g / 75 mg	
Otros alimentos		
Tofu, porotos de soja, cocidos al vapor	100 g / 227 mg	
Salchicha bajas calorías a la plancha	media, 40 g / 52 mg	
Omelette de queso con 2 huevos	120 g / 344 mg	
Tarta de queso y huevo	porción promedio, 140 g / 367 mg	
Macarrones con salsa de queso	porción, 220 g / 374 mg	
Pizza de queso y tomate	9" - 10" de pizza, 410 g / 873 mg	
Huevos	1 pieza, 30	

Lasaña	porción, 420 g / 420 mg	
Tortillas	1 pieza, 6 pulgadas, 45mg	

Elaboró: _____