



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA  
MOURET"**

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON TIAZIDAS  
SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN  
PACIENTES CON OSTEOPOROSIS  
POSTMENOPÁUSICA E HIPERCALCIURIA RENAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL grado DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**PEDRO IVÁN MARTÍNEZ HUERTA**

**Asesor: DR. RICARDO ARMIJO DELGADILLO**

**MÉXICO D.F. 2014**



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.

---

**DR JESUS ARENAS OSUNA**  
Jefe de División de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA**  
Profesor titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DR. RICARDO ARMIJO DELGADILLO**  
Médico Internista adscrito a Unidad Metabólica  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DR. PEDRO IVÁN MARTÍNEZ HUERTA**  
Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro Institucional:  
**R-2013-3501-95**

## INDICE

I. RESUMEN.....	4
II. ABSTRACT.....	5
III. INTRODUCCIÓN.....	6
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	12
V. RESULTADOS.....	13
VI. DISCUSIÓN.....	15
VII. CONCLUSIONES.....	18
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	19
IX. ANEXOS.....	24

## I. RESUMEN

### **Impacto del tratamiento con tiazidas sobre la densidad mineral ósea en pacientes con osteoporosis postmenopáusica e hipercalciuria renal**

#### **Material y Métodos:**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en la Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, se incluyeron pacientes con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica e hipercalciuria renal, entre el año 2007 y 2012, evaluándose densitometría ósea y calciuria al inicio y al menos un año después de recibir tratamiento con tiazida. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, prueba de Wilcoxon

#### **Resultados:**

Se incluyeron 13 expedientes para análisis. La media de edad fue 60.2 años. La mediana de DMO inicial de -3.5 (rango intercuartílico -2.7 a -4.1) y de seguimiento -3.3 (rango intercuartílico -2.7 a -4.3) La mediana de calciuria pre tratamiento de 281 mg/día (rango intercuartílico 210 a 355 mg/día) y post tratamiento de 182 mg/día (rango intercuartílico 140 a 273 mg/día). La prueba de Wilcoxon para DMO tuvo valor p no significativo y en el caso de calciuria el valor de p fue de 0.016, considerado estadísticamente significativo.

#### **Conclusiones:**

El uso de hidroclorotiazida no se asoció con aumento del valor de T score, manteniendose este sin variaciones relevantes. La calciuria disminuyó de forma significativa con el uso de hidroclorotiazida. Por lo anterior, se considera que el uso de tiazidas en pacientes con estos diagnósticos ayuda a mantener la densidad mineral ósea.

**Palabras clave:** Osteoporosis, hipercalciuria renal, tiazidas.

## II. ABSTRACT

### Impact of treatment with thiazide on bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis and renal hypercalciuria.

#### **Methods:**

A retrospective observational study was conducted in the metabolic unit of Centro Medico Nacional La Raza, including patients diagnosed with postmenopausal osteoporosis and renal hypercalciuria between the years 2007-2012, performing BMD and calciuria before and at least one year after the treatment with thiazide was initiated. The analysis included frequencies distribution, mean, median and Wilcoxon test of the bone mineral density (BMD) and calciuria, with CI 95% and p value of 0.05.

#### **Results:**

There were included 13 files. The mean age was 60.2 years. The initial BMD median was -3.5 (ICR -2.7 to -4.1) and the follow up median was -3.3 (ICR -2.7 to -4.3). For the pre treatment calciuria, the median was 281 mg/day (ICR 210 to 355mg/day) and for the post treatment calciuria was 182 mg/day (ICR 140 to 273mg/day). A Wilcoxon test was performed for the BMD and calciuria: the p value was no significant for the BMD. The p value of the calciuria was 0.016, considered as statistically significant.

#### **Conclusions:**

The hydrochlorothiazide use was not associated with rise in the T score value, maintaining it without relevant changes. The calciuria decreased in a significant way with hydrochlorothiazide treatment. Because of that, it is considered that thiazide use in patients with these diagnoses is useful to maintain the bone mineral density.

**Key words:** Osteoporosis, renal hypercalciuria, thiazide.

### III. INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, producida por una pérdida de masa ósea y alteración de la micro arquitectura del tejido óseo, que provoca un aumento de la fragilidad del mismo, así como del riesgo de fracturas. Se acompaña de alta morbilidad y mortalidad, ya que aproximadamente 15% de los pacientes de edad mayor a 65 años que presentan fractura de cadera, mueren por complicaciones secundarias a la misma. Los diuréticos tipo tiazida, por medio de sus efectos en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, se han asociado con aumento en la densidad mineral ósea, menor velocidad de pérdida ósea, y, en algunos estudios, con reducción en la incidencia de fracturas de cadera y muñeca, al parecer, ejerciendo su efecto sobre el hueso cortical, el cual persiste luego de controlar factores como la edad, índice de masa corporal, tabaquismo y uso de estrógenos; dicho beneficio se ha asociado principalmente a que reducen el índice calcio/ creatinina urinario (calciuria) y la hidroxiprolina urinaria de ayuno, así como otros marcadores de reabsorción ósea, por lo que sus efectos positivos en el hueso son más evidentes en pacientes con hipercalciuria renal, además de dicha acción, existe evidencia de efectos directos de los diuréticos tiazídicos sobre las células óseas. Por lo anterior, se demuestra el efecto de estos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis, siendo conveniente seleccionar a cada paciente, de acuerdo con el estado de su balance del calcio, para así elegir el tratamiento más apropiado para la osteoporosis.

La osteoporosis se define como la reducción de masa ósea, que compromete la fuerza del hueso y predispone a fracturas; de acuerdo a la recomendación del comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define desde el punto de vista operativo, como la densidad mineral ósea ubicada a 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media observada en adultos jóvenes sanos, de raza y género similares; este valor se define como puntuación T, el cual debe ser menor a 2.5. La presentación de fracturas es común, siendo estas más frecuentes en la cadera y vértebras lumbares. El pico de masa ósea

es alcanzado en la tercera década de la vida y se estabiliza por 10 años, durante los cuales, el recambio óseo es constante, produciéndose posteriormente, una pérdida ósea neta de 0.3% a 0.5% al año. Al comenzar la menopausia, la mujer presenta una pérdida ósea acelerada, aumentándose 10 veces, alcanzando una tasas de 3 a 5% por año durante 5 a 7 años. La epidemiología de las fracturas sigue una tendencia similar a la pérdida de la densidad mineral ósea<sup>1,2</sup>, duplicándose así su incidencia cada 5 años después de los 70 años, principalmente en la región de la cadera, esto provoca que cada año, se presenten 1.5 millones de fracturas en los Estados Unidos. La probabilidad de que un individuo de 50 años de edad, sufra una fractura de cadera durante su vida, es de 14% para las mujeres y 5% para los hombres, siendo la osteoporosis, la enfermedad ósea más frecuente a nivel mundial. En los Estados Unidos, se estima que 8 millones de mujeres y 2 millones de hombres, tienen osteoporosis, teniendo un costo anual en servicios de salud de 2.7 billones de dólares y en la comunidad europea, el costo anual es de 30 billones de euros aproximadamente. En nuestro país, no se cuenta con registros actuales y completos sobre la epidemiología de la osteoporosis, pero se estima que aproximadamente 24.5 millones de individuos la padecen. El tratamiento de la osteoporosis, tiene como objetivo la prevención de fracturas, mantener la densidad mineral ósea y reducir el dolor.

En la regulación de la homeostasis del calcio, los riñones tienen un papel fundamental. La reabsorción en el túbulo contorneado proximal ocurre, principalmente, por vía paracelular, no regulada por hormonas. En el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, la absorción del calcio ocurre a través de una combinación de vías trans y paracelulares, el componente activo es regulado por la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina, mientras que el componente pasivo, es regulado por la magnitud de la absorción concomitante de sodio. En el túbulo contorneado distal, la absorción de calcio es transcelular, y está regulada por PTH, 1,25 dihidroxi – vitamina D, calcitonina y por las tiazidas. <sup>4</sup>

Las tiazidas actúan en la primera porción del túbulo contorneado distal (TCD), bloqueando la reabsorción acoplada de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ), mediante un cotransportador de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ . Es así que las tiazidas reduce la excreción urinaria de calcio, al aumentar el intercambio baso lateral de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ . Este intercambiador es inducible por la hormona paratiroidea, por lo que se reduce la respuesta a las tiazidas en pacientes con hiperparatiroidismo.<sup>3</sup> Normalmente, en el túbulo contorneado proximal (TCP) y en el asa de Henle, la reducción de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , provoca que disminuya la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$ , pero la depleción de volumen extracelular que producen las tiazidas tras su uso crónico, reduce la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  al aumentar su reabsorción a nivel tubular, principalmente, la acoplada a la de  $\text{Na}^+$  en el TCP.<sup>4</sup> Por lo anterior, se concluye que las tiazidas tienen un doble mecanismo de acción, directo en el TCD e indirecto en el TCP, además, se ha relacionado un aumento de la respuesta renal a la PTH y por reducción indirecta del calcitriol, al aumentar los niveles séricos de  $\text{Ca}^{++}$ .<sup>5</sup> Al disminuir la calciuria, las tiazidas producen ligeros aumentos de la calcemia, por lo tanto, disminución de los niveles de PTH, lo cual constituye un mecanismo protector óseo. Gracias a esas acciones, las tiazidas constituyen el tratamiento de elección en primera línea para la hipercalciuria renal. Se ha visto que este efecto de las tiazidas se mantiene en el tiempo y también es útil en el manejo de la hipercalciuria asociada al uso de corticoesteroides.<sup>6</sup>

La hipercalciuria se define como la excreción urinaria de calcio mayor a 200 mg diarios, después de por lo menos 7 días de una dieta sin lácteos y con cantidades normales de sodio. Cerca del 90% de los casos de hipercalciuria se encuentran relacionados con calcemia normal, y en ellos, lo más frecuentes es que se trate de una hipercalciuria idiopática. Existen otras causas menos frecuentes, como la acidosis tubular renal, hipercortisolismo y la acromegalia. Se puede dividir a la hipercalciuria en absorptiva (90% de los casos aproximadamente), en la cual, el trastorno se debe a una hiperabsorción intestinal primaria de calcio; renal (menos del 5% de los casos) en la cual el trastorno primario es una menor reabsorción tubular de calcio; y resorptiva, la

cual es propia de estados en donde se presenta aumento de la resorción ósea, característicamente, representado por el hiperparatiroidismo primario.<sup>7</sup>

En las pacientes con hipercalciuria renal y osteoporosis, se ha observado hasta un 10% menos de masa ósea en comparación a los controles, lo cual se relaciona con un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales hasta de 4 veces, el cual se mantiene durante toda la vida de los pacientes.

Las tiazidas ejercen efectos directos a nivel de las células óseas, según ha sido demostrado experimentalmente. Hall y cols. describieron que la hidroclorotiazida (HCTZ) inhibe la reabsorción ósea en osteoclastos aislados de ratas, esto de manera dependiente de la dosis, sin ver afectada la supervivencia de los osteoclastos ni la proliferación de osteoblastos. El mecanismo postulado es el bloqueo de la anhidrasa carbónica (AC). Diversos autores han descrito que las tiazidas reducen de manera dependiente de la dosis, la producción de osteocalcina inducida por vitamina D en osteoblastos humanos (línea MG- 63), por un efecto transcripcional, reduciéndose en forma proporcional a la concentración de HCTZ, la cantidad de RNAm de osteocalcina, probablemente asociado al aumento del factor transcripcional *cFos*. Como la osteocalcina retarda la formación y mineralización ósea, su reducción por la HCTZ puede contribuir a la disminución de la pérdida ósea.<sup>10,</sup>

<sup>11</sup> Por el contrario, Kim y cols. realizaron un estudio en cultivos de células osteoprogenitoras del estroma de la médula ósea, en el cual no encontraron que la HCTZ afectara la proliferación celular, producción de osteocalcina, fosfatasa alcalina o de interleucinas asociadas a la reabsorción ósea, como la IL -6 y 11.<sup>12</sup>

Cauley y cols. midieron la densidad mineral ósea apendicular en 9704 mujeres de 65 años o más, encontrando que las que habían usado tiazidas por más 10 años, tenían una densidad mineral ósea mayor en comparación con las que nunca habían usado tiazidas, obteniendo resultados de 0.381 g/cm<sup>2</sup> contra 0.355 g/cm<sup>2</sup> respectivamente, con una  $P < 0.001$ .<sup>18</sup> Morton y cols. obtuvieron

resultados similares al evaluar 1,696 hombres y mujeres de 44 a 98 años, encontrando efectos más notorios en las mujeres.<sup>19</sup>

En el estudio de Jergas y cols., donde se estudiaron 27 casos y 19 controles con una media de edad de 63.8 años, que en las que habían empleado HCTZ por más de 5 años, la densidad mineral ósea fue mayor que en los controles, siendo la diferencia en la cadera del 19.6% ( $P < 0.05$ ) y en radio 5.4% (no significativa).<sup>25</sup> En el estudio de Reid y cols. también se evaluó densitométricamente a los pacientes, observándose beneficios en la densidad mineral ósea, especialmente en hueso cortical (talón y radio), sin cambios en el hueso trabecular; dichos efectos ocurrieron ya en los primeros 6 meses y se mantuvieron durante los 18 meses restantes. El beneficio de la tiazidas se correlacionó con el grado de disminución de la calciuria, persistiendo por 2 años, y con el grado de disminución de N-telopéptido.<sup>26</sup> En un seguimiento de 5 años, Wasnich y cols., al medir la densidad mineral ósea en el calcáneo, radio distal y proximal, encontrado una reducción significativa en la velocidad de pérdida ósea, del 28.8% ( $P = 0.02$ ) en radio distal y 49.2% ( $P = 0.0005$ ) en calcáneo, lo anterior en usuarios de tiazidas en comparación con controles.<sup>27</sup> Para determinar el efecto de la HCTZ sobre la velocidad de pérdida ósea en adultos ancianos y establecer si las dosis bajas eran beneficiosas, Lacroix y cols. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y seguimiento de 3 años. Se administró en forma aleatoria a 320 adultos normotensos (205 mujeres y 115 hombres) con promedio de edad de 68 años, placebo o dos dosis diferentes de HCTZ (12.5 mg/día o 25 mg/día), controlando la ingesta de calcio (776 a 1423 g/día) en todos los grupos a lo largo del seguimiento. Después de 36 meses de seguimiento, las diferencias en la densidad mineral ósea de cadera fueron del 0.79% (95% IC= -0.12 a 1.71) para el grupo que recibieron 12.5 mg/día de HCTZ y del 0.92% (IC= 0.001 a 1.85) para el grupo que recibió 25 mg/día. En cuerpo entero, las diferencias no fueron significativas, aunque en la cadera hubo una tendencia a la mejoría de la densidad mineral ósea con la dosis de 25 mg/día, siendo este efecto más notorio en las mujeres.<sup>28</sup>

Rico y cols. evaluaron el efecto de los diuréticos tiazidicos en 24 hombres y mujeres con hipercalciuria idiopática y encontraron un 1 a 5% de diferencia en la densidad mineral ósea con respecto al placebo, en densitometrías de cuerpo entero, columna torácica y fémur.<sup>29</sup> Peh y cols. demostraron en mujeres posmenopáusicas que luego de 7 días de recibir tiazidas, se redujo el índice calcio / creatinina urinario, con un valor promedio a los días 1 y 7 de 0.267 y 0.135 respectivamente, con  $P < 0.001$  y en el caso de la hidroxiprolina / creatinina urinaria en ayuno, se obtuvo un valor de 0.01192 y 0.0139 en los mismos días con  $P < 0.02$ . Este último es un marcador de reabsorción ósea y sugiere un rápido efecto enlentecedor de la remodelación.<sup>32</sup>

El tratamiento de la osteoporosis ofrece pocas opciones farmacológicas eficaces para reducir el riesgo e índice de fracturas así como en mejorar la densidad mineral ósea de forma sostenida. Es importante mencionar que la osteoporosis en las pacientes postmenopáusicas se asocia con frecuencia a hipercalciuria renal, siendo esta, un factor que condiciona mayor pérdida de calcio y por lo tanto, menor densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas en estas pacientes. Se ha observado que el tratamiento con tiazidas de la hipercalciuria renal asociada a osteoporosis, ha mejorado la excreción renal de calcio, reducido el índice de fracturas, pero no se ha estudiado su efecto directo sobre la densidad mineral ósea. Transbol y cols. y Wasnich y cols. realizaron estudios donde demostraron que el tratamiento con tiazidas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis e hipercalciuria, mejoraba de forma modesta los valores de la densidad mineral ósea. Sin embargo no hay estudios que validen la utilidad de estos medicamentos en nuestra población, específicamente en las pacientes con hipercalciuria renal y osteoporosis post menopáusica.

### III. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto donde se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis estudiadas en el servicio de Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, identificando los de pacientes con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica e hipercalciuria renal, a las cuales se les había realizado densitometría ósea antes de iniciar el manejo con tiazida y al menos seis meses después, en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2012, obteniendo la calciuria y densidad mineral ósea. Se excluyeron los expedientes de pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con tiazida en la evaluación inicial, las que presentaban otras causas de osteoporosis como uso crónico de esteroides, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hipertiroidismo y neoplasias activas. Se eliminaron del análisis los expedientes no completos. El análisis descriptivo se realizó con distribución de frecuencias, media +/- desviación estándar y mediana +/- rango intercuartílico de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables en estudio. El análisis no paramétrico se hizo mediante una prueba de Wilcoxon, con un intervalo de confianza (IC) de 95% y significancia estadística con un valor de alfa de 0.05.

#### IV. RESULTADOS

De los registros de pacientes atendidas en el servicio de Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades UMAE CMN La Raza del 2007 al 2012, 142 tuvieron el diagnóstico de osteoporosis post menopáusica y solo 30 tuvieron diagnóstico hipercalciuria renal, se incluyeron en total 13 expedientes para el análisis ya que solo estos registros cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad fue de 60.2 años  $\pm$  8.1 años, con un mínimo de 50 y un máximo de 80 años. El 100% de las pacientes fueron mujeres. La mediana de densidad mineral ósea (DMO) inicial, expresada en T score, fue de -3.5 (rango intercuartílico de -2.7 a -4.1), con un mínimo de -4.7 y máximo de -2.6; en el caso de la DMO de seguimiento se tuvo una mediana de -3.3 (rango intercuartílico de -2.7 a -4.3) con un mínimo de -5.6 y un máximo de -1.7. En la calciuria previa al tratamiento, se obtuvo una mediana de 281 mg/día (rango intercuartílico de 210 a 355 mg/día) con un mínimo de 200 y un máximo de 535 mg/día. Los valores de la calciuria posteriores al tratamiento, reportaron mediana de 182 mg/día (rango intercuartílico de 140 a 273 mg/día) con valor mínimo de 39 y máximo de 446 mg/día. Los resultados de las variables analizadas se encuentran resumidos en la tabla 3. Se realizó el análisis de las variables antes y después de haber recibido tratamiento con tiazidas, mediante la prueba de Wilcoxon, ya que la distribución de los resultados que se obtuvo fue no normal. En el caso de la densidad mineral ósea, el valor de p no tuvo significancia estadística, reportándose en 0.484. Para la calciuria, el valor de p obtenido fue de 0.016, considerándose estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características generales de la población.

<b>Característica</b>	<b>Total de pacientes (n = 13). No (%)</b>
Edad (en años)	
Promedio ( $\pm$ DE)	media 60.2 ( DE $\pm$ 8.1)
Género	
Femenino	13 (100%)
Tratamiento	
Hidroclorotiazida	13 (100%)
Dosis (en mg/día)	
12.5	1 (7.7%)
25	12 (92.3%)
Duración de tratamiento (en años)	Mediana (RIC)
	2 (1 -2)

Tabla 2. Valores de Densidad Mineral Ósea (T Score) y calciuria

<b>Variable</b>	<b>Valores Mediana (RIC)</b>
Densidad mineral ósea DMO (T score)	
Inicial	-3.5 (-2.7 a -4.1)
Seguimiento	-3.3 (-2.7 a -4.3)
Calciuria (en mg/día)	
Inicial	281 (210 a 355)
Seguimiento	182 (140 a 273)

Tabla 3. Resultado de las variables analizadas mediante prueba de Wilcoxon.

Variable	Inicial	Seguimiento	P
DMO (T score)	-3.5	-3.3	0.484
Calciuria (mg/día)	281	182	0.016

Nota: DMO (Densidad mineral ósea). El valor de P significativo es menor de 0.05

## V. DISCUSION

La osteoporosis representa una patología de importancia en nuestra población, principalmente en la paciente posmenopáusica, debido al cambio demográfico que ha presentado nuestro país, habiéndose aumentado el número de mujeres mayores de 55 años, reportándose por el INEGI para el año 2010<sup>42</sup>, un aproximado de 6 millones de mujeres en este grupo de edad. La osteoporosis postmenopáusica aumenta la morbilidad y mortalidad, además de haberse asociado con aumento en el riesgo de fracturas patológicas en esta población. La osteoporosis postmenopáusica se puede asociar con hipercalciuria renal hasta en un 19% de los casos, de acuerdo a lo reportado en la bibliografía mundial<sup>33</sup>, favoreciéndose así, la pérdida urinaria de calcio, lo cual se relaciona con disminución de la densidad mineral ósea y aumento en la incidencia de fracturas<sup>44</sup>. En nuestra población, se encontró la asociación de hipercalciuria renal y osteoporosis postmenopáusica en un 21%, lo cual, se relaciona con lo reportado en la literatura mundial

Los diuréticos tiazidicos, por su mecanismo de acción, son fármacos que disminuyen la excreción renal de calcio, asociándose con aumento de la densidad mineral ósea, disminución de la calciuria y del riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis<sup>30, 31, 32, 33, 39</sup>. Sin embargo, el aumento en la densidad mineral ósea, se observa principalmente después de 3 años de tratamiento. En nuestro estudio, no se encontró significancia estadística en cuanto al valor de la densidad mineral ósea, con  $p= 0.484$ , pero se observó que la mediana del valor de T score, se mantuvo durante el periodo de seguimiento de las pacientes. Lo anterior puede estar relacionado directamente con el efecto farmacológico de las tiazidas en este grupo de pacientes, ya que al haber una disminución en la pérdida urinaria de calcio, se mejora el balance de calcio a nivel óseo, favoreciendo un mejor remodelado del hueso, traduciéndose en un mantenimiento de la DMO, lo cual, es un efecto benéfico en estas pacientes, ya que se logra evitar la progresión de la pérdida ósea. Es necesario realizar un estudio con un seguimiento mayor a 3 años, para poder así, valorar el comportamiento de la DMO en estas pacientes al ser expuestas

por más tiempo a este efecto benéfico de las tiazidas. También es importante hacer notar, que a diferencia de otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, como los bifosfonatos y el ranelato de estroncio, las tiazidas no se depositan en la matriz ósea, y además, tanto los bifosfonatos como el ranelato de estroncio, poseen una mayor capacidad que el calcio para absorber los rayos X, siendo estas algunas de las razones por las cuales, la DMO se ve aumentada en los estudios que evaluaron los efectos de estos fármacos.<sup>48, 49</sup> En cuanto a la calciuria, se ha demostrado en diferentes estudios<sup>14-19, 25, 27, 29, 30</sup> el efecto favorable de los diuréticos tiazidicos, relacionándose con una disminución de la excreción renal de calcio, lo cual se confirma en nuestro estudio, donde obtuvimos un valor de  $p=0.016$ , el cual, es significativo desde el punto de vista estadístico. Esto es de importancia, ya que como se ha comentado previamente, es esperado que al disminuir la excreción urinaria de calcio en la paciente con osteoporosis, se logre mejorar la densidad mineral ósea, y de forma subsecuente, disminuir el riesgo e incidencia de fracturas patológicas, incidiendo de forma favorable en la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que el costo del tratamiento con diuréticos tiazidicos, en comparación con el tratamiento a base de bifosfonatos, es mucho menor, lo cual podría representar una ventaja en comparación con el tratamiento convencional. Además, los efectos adversos de las tiazidas son menores en comparación con los reportados tras el uso de bifosfonatos. En este rubro, se ha reportado en últimas fechas, un incremento en la incidencia de fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo tratamiento con bifosfonatos por periodos mayores a 4 años, sin haberse establecido hasta el momento una relación causal, pero es esperado que con el uso de bifosfonatos, al impedir una adecuada remodelación ósea, se presente una calidad ósea deficiente, que pudiera favorecer la presencia de estas fracturas<sup>47</sup>. Otros efectos adversos reportados son principalmente a nivel gastrointestinal, condicionando mala tolerancia y apego al tratamiento. Los efectos adversos de los diuréticos tiazidicos son principalmente a nivel

electrolítico, con la presencia de hiponatremia y/o hipokalemia, las cuales normalmente no representan riesgo para los pacientes, y basta la suspensión o disminución de la dosis del fármaco para corregir estas alteraciones. Lo anterior, se debe considerar como una ventaja al momento de elegir el tratamiento para la osteoporosis en las pacientes postmenopausicas con hipercalciuria renal.

## **VI. CONCLUSIONES.**

En una población mexicana de pacientes con osteoporosis postmenopáusica e hipercalciuria renal tratadas con hidroclorotiazida durante un periodo mínimo de 1 año y máximo de 6 años, no se observó mejoría de la densidad mineral ósea durante el periodo de seguimiento, pero de forma característica, no hubo variaciones significativas en el valor del T score. Únicamente se logró demostrar de forma significativa estadísticamente, que el uso de hidroclorotiazida disminuye la calciuria en el mismo grupo de pacientes. Por lo anterior, se considera que el uso de tiazidas en pacientes con osteoporosis postmenopáusica e hipercalciuria renal, ayuda a mantener la densidad mineral ósea.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1761-7
2. Díaz A, Puig J, Martínez MT, Aubia J, Vivanco J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associates with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 382-6.
3. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333: 1251-6
4. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int* 1994; 44: S97-105
5. DiAngelo A, Calo L, Cantaro S, Giannini S. Calcitropic hormones and nephrolitiasis. *Mineral Miner Electrolyt Metab* 1997; 23: 269-72
6. Hachulla E, Cortet B. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Rev Med Interne* 1998; 19: 492-500
7. Pak C. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1797-1801
8. Hall TJ, Schaubelin M. Hydrochlorothiazide inhibits osteoclastic bone resorption on vitro. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 266-68
9. Barry EL, Gesek FA, Kaplan MR, Hebert SC, Friedman PA. Expression of the sodium – chloride cotransporter in osteoblast-like cells: effect of thiazide diuretics. *Am J Physiol* 1997; 272 (1 Pt 1): C109-16
10. Aubin R, Menard P, Lajeneusse D. Selective effect of thiazide on the human osteoblast-like cell line MG-63. *Kidney Int* 1996; 50: 1476-82
11. Lajeneusse D, Delalandre A, Guggino SEE. Thiazide diuretics affect osteocalcin production in human osteoblast at the transcription level without affecting vitamin D3 receptors. *J Bone miner Res* 2000; 15: 894-901
12. Kim CH, Kim SW, Kim GS. Effects of hydrochlorothiazide and furosemide diuretics on human bone marrow stromal osteoprogenitor cells. *Metabolism* 2000; 49: 17-21

13. Ma YF, Stimpel M, Liang H, Pun S, Jee WS. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats. *J Endocrinol* 1997; 154: 467-74
14. Pierce RO, Perry A. The effects of thiazide diuretics on bone mineral metabolism. *J Natl MEd Assoc* 1998; 90: 46-50
15. Perry HM 3rd, Jensen J, Kaiser FE, Horowitz M, Perry HM, Morley JE. The effects of thiazide diuretics on calcium metabolism in the aged. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41(8): 818-22
16. Rejnmark L, Vestegaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide and loop – diuretics, alone or in combination, on calciotropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2001; 250: 144-53
17. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303-1305
18. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls. The study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(9): 666-73
19. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1107-1115
20. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta- analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 106-11
21. Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Long- term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1989; 1: 687-90
22. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265: 370-73

23. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Int Med* 1991; 115: 1-6
24. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 79-84
25. Jergas M, Kosow A, Uffmann M, Schmutz G, Böckenförde JB, Glüer CC, et al. The effect of a low- dose hydrochlorothiazide therapy on the bone mineral content of the axial and peripheral skeleton. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119 (48): 1645-52
26. Reid IR, Ames RW, Orr- Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109 (5): 362-70
27. Wasnich R, Davis J, Ross p; Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303-5
28. La Croix AZ, Ott S, Ichikawa L, Scholes D, Barlow W. Low- dose HCTZ and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516-26
29. Rico H, Revilla M, Villa LF, Arribas I, de Buergo MA. A longitudinal study of total and regional bone mineral content and biochemical markers of bone resorption in pationes with idiopathic hipercalciuria on thiazide treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19 (6): 337-42
30. Adams JS, Song CF, KAntarovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Int Med* 1999; 130: 658-660
31. Reusz GS, Dobos M, Vásárhelyi B, Sallay P, Szabó A, Horváth C, et al. Sodium transport and bone mineral density in hipercalciuria with thiazide treatment. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 (1): 30-4

32. Peh CA, Horowitz M, Wishart JM, Need AG, Morris HA, Nordin BE. The effect of chlorothizide on bone-related biochemical variables in normal postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 513-16
33. Giannini S, Nobile M, Carbonare LD, Lodetti MG, Sella S, Vittadello G, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *European Journal of Endocrinology* 2003; 149: 209-13
34. Odabasi E, Turan M, Tekbas F, Kutlu M. Evaluation of secondary causes that may lead to bone loss in women with osteoporosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 863-67
35. Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41: 527-56
36. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Nilius B, Bindels R. Pathophysiological implications of the novel epithelial  $Ca^{2+}$  channels TRPV5 and TRPV6. *Eur J Physiol* 2003; 446: 401-9
37. Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 64-70
38. Vezzoli G, Rubinacci A, Bianchin C, Arcidiacono T, Giambona S, Mignogna G, et al. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1177-83
39. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 51-55
40. Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Siccardi V, Palummeri E, et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1472-77

41. Odvina C, Poindexter J, Peterson R, Zerwekh J, Pak C. Intestinal hypercalciuric postmenopausal osteoporosis. *Urol Res* 2008; 36: 233-39
42. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenetic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 963-86
43. Tasca A, Carbonare LD, Nigro F, Giannini S. Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2009; 74: 22-27
44. Aung Koko, Htay Thwe. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD005185, DOI: 10.1002/14651858.pub10
45. Pak C, Sakhaee K, Moe O, Poindexter J, Adams B. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney International* 2011; 80: 777-82.
46. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx>
47. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, et. al. Atypical Femoral Fractures: What Do We Know About Them? *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: e8(1-13)
48. Deeks ED, Dhilon S. Strontium ranelate. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2010; 70: 733-759.
49. Galich AM. Ranelato de estroncio: tratamiento para osteoporosis. *Rev Metab óseo y Min* 2011; 9(4): 128- 139

**VIII. ANEXOS**

**IX. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS:----- Fecha: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico de osteoporosis: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Densitometría ósea: SI \_\_\_ NO \_\_\_

- Inicial: \_\_\_\_\_
- Seguimiento: \_\_\_\_\_

**Estudios de laboratorio:**

Calcio sérico: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Calcio urinario: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Fósforo sérico: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Fósforo urinario: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Calciuria: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Creatinina sérica: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

Depuración de creatinina: Inicial \_\_\_\_\_ Seguimiento \_\_\_\_\_

**Fracturas** : SI \_\_\_ NO \_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Sitio: \_\_\_\_\_

**Fármacos usados:**

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_