



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**“EFECTO DEL DENOSUMAB, EN POSTMENOPAUSIA DE  
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DR. HERNANDEZ PÉREZ EDWIN PRIMITIVO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA LORANCA MORENO

Ciudad de México Junio 2018.

**RPI 287.2018**



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.





# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**“EFECTO DEL DENOSUMAB, EN POSTMENOPAUSIA DE  
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DR. HERNANDEZ PÉREZ EDWIN PRIMITIVO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA LORANCA MORENO

Ciudad de México Junio 2018.

**RPI 287.2018**

**“EFECTO DEL DENOSUMAB, EN POSTMENOPAUSIA DE PACIENTES DEL  
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCUBRE”**

Aprobación de tesis:

AUTORIZACIONES

---

Dr. Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de Enseñanza e Investigación.

---

Dr. José Vicente Rosas Barrientos.  
Jefe de Investigación.

---

Dr. Antonio Torres Fonseca  
Jefe de Enseñanza.

---

Dr. José B. Hernández Sánchez  
Profesor Titular del Curso de la Especialidad.

---

Dra. Patricia Loranca Moreno.  
Profesora y Asesora de tesis

A mis padres:

**Germán Hernández Pérez y Enedina Pérez Gómez**

Por haber confiado en mí, y por todo el apoyo que siempre me han brindado.

Para ustedes y para mis hermanos:

**Anselmo, Felisa y Germán;** quienes con su apoyo y muestras de cariño, me han motivado para seguir adelante y para mi niño querido "**Germancito**"

## AGRADECIMIENTOS

Gracias Carolina

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi asesora de ésta tesis la **Dra. Patricia Loranca Moreno** por su tiempo, conocimiento y tolerancia que dedico en mi persona, **al Dr. José Hernández Sánchez** por su apoyo constante en mi formación.

Agradecimiento infinito **al Dr. Zoé Rivas Hernández** médico Cardiólogo de este Hospital, por su gran apoyo hacia la investigación de este protocolo.

Agradezco al Dr. José Vicente Rosas Barrientos por su grata colaboración, apoyo y valiosos consejos sobre este trabajo.

# “EFECTO DEL DENOSUMAB, EN POSTMENOPAUSIA DE PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”

## RESUMEN

Autor: Dr. Edwin Primitivo Hernández Pérez

Asesor: Dra. Loranca Moreno Patricia

**Introducción:** La osteoporosis definida como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea, así como deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que origina fragilidad ósea aumentada, con el consecuente aumento en el riesgo de fractura ósea, la cual implica disminución de la densidad mineral ósea. Hasta el día de hoy el tratamiento clásico son los Bifosfonatos, sin embargo por sus importantes efectos adversos, utilizamos el fármaco Denosumab como medida en la osteoporosis postmenopáusica.

**Objetivo:** Reportar los cambios de DMO en pacientes postmenopáusicas en tratamiento con Denosumab

**Material y métodos:** Es un estudio piloto, Cohorte retrospectivo observacional con muestras a conveniencia, se incluirán todas los expedientes de las pacientes postmenopáusicas en tratamiento con el fármaco Denosumab el cual incluye un total de 30 expedientes del hospital 1° de Octubre con un periodo Desde el mes de Diciembre 2016, hasta Mayo 2018.

**Resultados:** Con respecto al análisis estadístico de la mejoría del T score con la aplicación del anticuerpo monoclonal “Denosumab”, se obtuvo una mejoría con respecto a los valores iniciales, mismos que se reportan a los 12 meses de  $-1.76 \pm 0.77$ , mientras Obteniéndose en el análisis multivariado significancia estadística ( $p < 0.001$ ). Con respecto al análisis estadístico de la mejoría del T score con la aplicación del anticuerpo monoclonal “Denosumab”, se obtuvo una mejoría con respecto a los valores iniciales, mismos que se reportan con una media de  $-2.72$



+/- 0.54 a los doce meses . Obteniéndose en el análisis multivariado significancia estadística ( $p < 0.001$ ).

**Discusión:** En este estudio se trabajó únicamente en la postmenopausia para la indicación del Denosumab, sin embargo a posteriori, no se descarta la indicación del anticuerpo monoclonal en otras circunstancias, principalmente en la osteopenia y con ello evitar su paso a osteoporosis postmenopáusica. En ningún paciente se encontró efecto adverso (Osteonecrosis mandibular). Al igual no contamos con una investigación con respecto a pacientes que pudieran presentar efecto adverso como inmunosupresión, infecciones sobre agregadas, sería al igual importante investigar a través de marcadores de infección tales como VSG, PCR, interleucinas, cultivos, uro cultivo, hemocultivo, por lo que se invitaría a la realización en este rubro de investigación precisa. Con esto, se observa y corrobora que la terapia a base de Denosumab, en pacientes postmenopáusicas, mejora su calidad de vida, y en definitiva mejora la densidad mineral ósea cuantificado a través de la medición de las desviaciones estándar del t-score en hueso de columna lumbar y cuello femoral.

**Palabras clave:** Denosumab, Osteoporosis, Postmenopausia, Bifosfonatos y Densitometría ósea.

## ABSTRACT

**Introduction:** Osteoporosis defined as a systemic skeletal disease, characterized by a low bone mass, as well as deterioration in the microarchitecture of bone tissue, which causes increased bone fragility, with the consequent increase in the risk of bone fracture, which implies a reduction in bone Bone mineral density. To this day, the classic treatment is bisphosphonates, however due to its important adverse effects, we use the drug Denosumab as a measure in postmenopausal osteoporosis.

**Objective:** To report changes in BMD in postmenopausal patients under treatment with Denosumab

**Material and methods:** This is a pilot study, a retrospective observational cohort with convenience samples. All the records of the postmenopausal patients under treatment with the drug Denosumab will be included, which includes a total of 30 hospital records from October 1 with a period from the month of December 2016, until May 2018.

**Results:** With respect to the statistical analysis of the improvement of the T score with the application of the monoclonal antibody "Denosumab", an improvement was obtained with respect to the initial values, which are reported at 12 months of  $-1.76 \pm 0.77$ , while obtaining in the multivariate analysis statistical significance ( $p < 0.001$ ). With respect to the statistical analysis of the improvement of the T score with the application of the monoclonal antibody "Denosumab", an improvement was obtained with respect to the initial values, which are reported with an average of  $-2.72 \pm 0.54$  at twelve months. Statistical significance obtained in the multivariate analysis ( $p < 0.001$ ).

**Discussion:** In this study we worked only in the postmenopause for the indication of Denosumab, however a posteriori, the indication of the monoclonal antibody in other circumstances is not ruled out, mainly in osteopenia and thus avoid its passage to postmenopausal osteoporosis. No adverse effect was found in any patient

(mandibular osteonecrosis). Just as we do not have an investigation with respect to patients that could present adverse effects such as immunosuppression, aggregated infections, it would be equally important to investigate through infection markers such as ESR, CRP, interleukins, cultures, uro culture, blood culture, what would be invited to the accomplishment in this item of precise investigation. With this, it is observed and corroborated that the Denosumab-based therapy, in postmenopausal patients, improves their quality of life, and ultimately improves the quantified bone mineral density through the measurement of the standard deviations of the bone t-score. lumbar spine and femoral neck.

**Key words:** Denosumab, Osteoporosis, Postmenopause, Biphosphonates and Bone Densitometry.

## CONTENIDO

1. Osteoporosis postmenopáusica .....	1
<b>1.1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1.2 Bifosfonatos .....	1
1.1.3 Efectos adversos .....	2
1.2 Denosumab .....	3
1.2.1 Características farmacológicas .....	3
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
<b>3. DEFINICIÓN .....</b>	<b>7</b>
3.1. Causas .....	7
3.2 Factores de riesgo de osteoporosis .....	8
3.3 Educación para la salud .....	8
3.3.1 Diagnostico .....	8
3.4 Otras técnicas para analizar la densidad mineral ósea .....	9
3.5 FRAX.....	9
3.5.1 Componentes FRAX .....	9
3.5.2 Limitaciones .....	10
3.6 El tejido óseo .....	10
3.6.1 Fisiopatología de la osteoporosis .....	11
3.6.2 Óxido Nítrico .....	12
3.6.3 Estetinas.....	12
3.6.4 Leptina .....	12
3.6.5 Calcio metabolismo .....	12
3.6.6 Hormona paratiroidea .....	13
3.6.7 Calcitonina .....	13
3.7 Bisfosfonatos .....	14
3.8 Denosumab .....	15
3.8.1 Estudio FREEDOM .....	15
3.8.2 Estudio STAND .....	16
3.8.3 Estudio DECIDE .....	16
3.8.4 Estudio HALT .....	16

3.8.5 Estudio DAPS .....	17
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>18</b>
5. Pregunta de investigación .....	19
<b>6. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>19</b>
7. Objetivos específicos .....	19
<b>8. HIPOTESIS .....</b>	<b>19</b>
9. Material y métodos .....	19
9.1 Diseño y tipo de estudio .....	19
9.2 Población de estudio .....	20
9.3 Universo de trabajo .....	20
9.4 Criterios de inclusión .....	20
9.5 Criterios de exclusión .....	21
9.6 Criterios de eliminación .....	21
<b>10. METODOLOGÍA .....</b>	<b>27</b>
<b>11. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>51</b>
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>54</b>

## **Índice de Cuadros**

Tabla 1 Definición operacional de variables .....	22
Tabla 2 Promedios de intervalos de confianza y significancia estadística .....	48
Tabla 3 Osteoporosis por grupos de edad .....	48

## Índice de Gráficas

Hoja de recolección de datos .....	26
Gráfica de comportamiento epidemiológico .....	28
Gráfica de religión .....	29
Gráfica de estado civil .....	30
Gráfica de escolaridad .....	31
Gráfica de grupos de edad .....	32
Gráfica de antecedentes familiares de la presencia de osteoporosis postmenopáusica .....	33
Gráfica de antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales orales .....	34
Gráfica de FRAX .....	35
Gráfica de índice de masa corporal .....	36
Gráfica de antecedente de ingesta de café .....	37
Gráfica de antecedente de ooforectomía .....	38
Gráfica uso de terapia de remplazo hormonal.....	39
Gráfica antecedente de tabaquismo .....	40
Gráfica antededente de corticoesteroides .....	41
Gráfica de comorbilidades de esteroides .....	42
Gráfica de histerectomía total adbominal .....	43
Gráfica de comorbilidades (DM2- Hipotiroidismo) .....	44
Gráfica de calcio sérico .....	45
Gráfica fósforo sérico .....	46
Gráfica motivo de ingreso a tratamiento con Denosumab.....	47
Gráfica cuello del fémur .....	49
Gráfica de columna lumbar .....	50

## 1. OSTEOPOROSIS POSTMENOPAÚSICA

### 1.1 Introducción

La osteoporosis definida como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea, así como deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que origina fragilidad ósea aumentada, con el consecuente aumento en el riesgo de fractura ósea, la cual implica disminución de la densidad mineral ósea. (1).

Afecta el 20% de mujeres postmenopáusicas, y esto aumenta las posibilidades de una fractura, las proyecciones actuales revelan crecimiento sostenido en la población mundial, lo que se estima que aumentará a 10.5 mil millones para el año 2050 (2).

En México los cambios demográficos indican que la cantidad anual de fracturas secundario a osteoporosis aumentará de 29,373 en el año 2005 a 155.874 en 2050 (3).

#### 1.1.2 Bifosfonatos

A través del tiempo han sido usado tratamientos médicos para disminuir la presencia de fracturas postmenopáusicas, siendo los bifosfonatos un grupo farmacológico que se ha usado a largo plazo en mujeres con osteoporosis, sin embargo cierto grupo de pacientes, no obtienen una respuesta favorable a estos fármacos.

El uso de los bifosfonatos comenzó de forma industrial a inicios del año de 1865 por químicos alemanes, posteriormente hacia la década de 1960, se emplearon en algunos tratamientos odontológicos y en asociación con tecnecio 99 se inició el uso para la realización de la cintigrafía esquelética. Después comenzaron las investigaciones científicas que llevaron a sus indicaciones actuales.



El grupo farmacológico de los bifosfonatos se han dividido en dos tipos, el primero los cuales son nitrogenados dentro de los cuales encontramos a Pamidronato, Alendronato, Ibandronato, y el segundo tipo son los que no tienen dentro de su estructura molecular compuesto nitrogenado, Etidronato, Clodronato, Tiludronato, así mismo existen los llamados heterocíclicos, Risedronato, Zolendronato.

### 1.1.3 Efectos Adversos

Los efectos adversos que frecuentemente se encuentran son reflujo, esofagitis, úlceras esofágicas, osteonecrosis mandibular, así mismo exigen tener mayor precaución al usarlo en pacientes con antecedentes de acalasia, anillos esofágicos, esófago de Barret, várices esofágicas, y ser evitado en ciertos tipos de cirugía bariátrica (bypass), fracturas atípicas, dolor óseo, muscular o articular, fibrilación auricular, trastornos oculares inflamatorios.

Dentro de los efectos adversos específicos:

- **Pamidronato:** Uveítis y trastornos oculares inflamatorios (4)
- **Alendronato:** con el uso de al menos una vez a la semana, induce esofagitis, úlceras esofágicas, osteonecrosis mandibular, en algunos casos cáncer de esófago, fracturas atípicas, dolor óseo, muscular o articular, fibrilación auricular.
- **Risendronato:** su uso se ha asociado a diarrea, dolor abdominal, osteonecrosis mandibular, dolor óseo, muscular o articular (5)

En la actualidad el uso de terapias farmacológicas contra la osteoporosis más empleadas en nuestro país son uso de inhibidores de la resorción ósea, estrógenos, bifosfonatos, SERM s, vitamina D y calcio, calcitonina, calcitriol, tibolona.

Los principales fármacos usados en nuestra institución son, alendronato, risendronato, calcio más vitamina D, así como raloxifeno (modulador selectivo de

receptor de estrógenos), el cual ha sido utilizado en la prevención de fracturas vertebrales. (6).

## 1.2 Denosumab

En los Estados Unidos de América (EUA), en Junio de 2010 la FDA aprobó el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el ligando RANKL (Denosumab), tras la presentación de un estudio con 7000 pacientes, en la que se comprobó la reducción de fracturas vertebrales y de cadera tras su administración, sin embargo en México y en especial en el ISSSTE, ingresan como tratamiento médico hasta el año 2014, (4 años después a su aprobación por la FDA).

### 1.2.1 Características farmacológicas

Características farmacológicas con respecto a la farmacocinética del denosumab se observa que no es lineal, y se presentan 3 fases.

- **Primero:** una absorción prolongada a los 5-21 días tras su administración.
- **Segundo:** una vida media prolongada de hasta 32 días.
- **Tercero** una fase terminal rápida cuando la concentración es inferior a 1,000 ng/ml.

La dosis recomendada es de 60 mg s.c cada 6 meses, el tiempo para llegar a la concentración máxima (t máx.) es de 26 días. Tiene una absorción por vía linfática, drenaje al sistema sanguíneo y biodisponibilidad entre al 50-100%. El aclaramiento se efectúa por el sistema reticuloendotelial y no parece que sea excretado por el riñón, es dependiente de la dosis de la función osteoclástica que se mantiene durante 6 meses como pone de manifiesto la supresión de los marcadores de resorción (7).

Al actuar como una inmunoglobulina el anticuerpo es degradado independientemente del metabolismo hepático, en péptidos y aminoácidos, una

vez alcanzada su concentración máxima, la concentración sérica declina lentamente en un promedio de 3 a 5 meses, y no se ve afectado la eliminación en pacientes con falla hepática o renal.

Una vez administrado por vía subcutáneo, los marcadores séricos de resorción ósea, declinan rápidamente después de 60 mg s.c de denosumab.

Con la aplicación de 60 mg s.c semestrales por 3 dosis, se objetivizó la disminución de 72% de telopéptido tipo C de colágena tipo 1, y de 76 % en la disminución de procolágena tipo 1 N terminal (8).

## 2. ANTECEDENTES

El término osteoporosis fue introducido en Francia a comienzos de 1820, llegó al vocabulario médico Inglés en el siglo XX. Uno de cada tres mujeres y uno de cada 6 hombres, pueden sufrir alguna fractura secundaria a la presencia de osteoporosis.

En el impacto económico existen factores que influyen en el costo del tratamiento, tales como el tratamiento médico empleado, la adherencia del paciente a su manejo farmacológico, y los sistemas de salud de cada país, el costo directo anual puede alcanzar 23.5 billones de dólares para el año 2025 en Estados Unidos de América, el costo de las fracturas por fragilidad se ha estimado de 37 billones de euros tan solo en el año 2010, así mismo con respecto a la calidad de vida, la función física, la dependencia a la familia, personal médico de enfermería, así como el incremento de la morbimortalidad que persisten con el paso del tiempo. Comparando una mujer con fractura de hombro, cadera espinal, tienen un riesgo doblemente aumentado de 2 a 18 veces de riesgo de contraer una fractura subsecuente, (dependiendo del sitio de lesión, del tiempo de exposición y de la edad).

En respuesta la fundación internacional de osteoporosis (IOF), ha concluido que la prevención de fracturas representa una oportunidad muy importante para mejorar la morbi-mortalidad, así como reducir los costos en todo el mundo.

Para ejemplificar los gastos que implica esta entidad nosológica se ha documentado en algunos países, tal es el caso de los Estados Unidos de América, en el cual se siguió por parte de aseguradoras a un volumen de 100 pacientes, en control, en el cual se suma un costo de \$7409 US dólares (\$148,180 pesos mexicanos), por paciente al año.

En Suiza y Japón, se tiene un gasto aproximado por año de \$3396 dólares.

Otras valuaciones en otros países, que incluyen para el manejo, diagnóstico y tratamiento, tienen un costo anual promedio de 140 millones de dólares (9).

Con respecto a la prevalencia en México la asociación mexicana de metabolismo óseo y mineral, y la fundación internacional de osteoporosis, estiman que 20 % de

las mujeres mexicanas mayores de 50 años han sufrido fracturas vertebrales atribuidas a desmineralización ósea, la relación por género es de 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 8 hombres mayores de 50 años están en riesgo de sufrir alguna alteración en la densidad mineral ósea.

En México, la población mayor de 60 años que requiere prevención o tratamiento es de alrededor de 3.5 millones de personas, otras 6.7 millones entre 35 y 60 años sufren algún grado de osteopenia y 15 millones de individuos menores de 35 años llegará a esa edad con alguna disminución en la masa ósea pico. Por tanto la población total de México que podría requerir alguna intervención terapéutica es quizá de 24.5 millones, de las que más o menos el 18% se encuentra en la Ciudad de México.

El investigador Mendoza Romo y su grupo reportaron una prevalencia en 654 mujeres mayor de 40 años de las cuales se observó osteoporosis en 16 %, osteopenia en 41%, y 43 % sin alteraciones. Otra referencia Alfonso Murillo encontró una prevalencia del 16% de osteoporosis y 57 % de osteopenia en mujeres de la sexta década de la vida. Los resultados demuestran que las alteraciones debido a osteoporosis u osteopenia son frecuentes, incluso entre personas jóvenes, lo que lleva a pensar que en 15 a 20 años se incrementa la tasa de osteoporosis. (10)

### 3. DEFINICION

Es un trastorno óseo caracterizado por alteración de la resistencia ósea, que predispone a un aumento del riesgo de fractura, las consecuencias clínicas relevantes de esta enfermedad son fracturas, dolor óseo, pérdida de altura, y deformidad física. La OMS la define como una DMO, equivalente o superior a 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media de una persona en el momento de alcanzar la masa ósea máxima, se sabe que la mayoría de las fracturas por fragilidad definidas como fracturas causadas por una caída sobre su propia altura o más baja, ocurren en personas con DMO baja.

Para el diagnóstico se apoya en el uso de la Densitometría ósea, (DXA, dual-energy x-ray absorptiometry), el cual consiste en que el paciente descansa sobre una mesa de radiología y un brazo móvil de rayos x emite la radiación. Gracias a ello podemos obtener los siguientes parámetros.

- Normal: Densitometría ósea entre + 1 y -1 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteopenia: Densitometría ósea entre -1 y -2.5 DE, del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis: Densitometría ósea de -2.5 DE del promedio de población adulta joven.

#### 3.1 Causas:

Dentro de las causas secundarias de osteoporosis encontramos la presencia de deficiencia de estrógenos, hipogonadismo hipogonadotrópico sea secundario a ejercicio excesivo, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, hipogonadismo hipergonadotrópico como en la falla ovárica prematura, síndrome de Turner, cáncer de mama, quimioterapia, uso de drogas anticonvulsivantes, glucocorticoides, antidepresivos, medroxiprogesterona de liberación prolongada, enfermedad inflamatoria, enfermedad celíaca, fibrosis quística, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, depresión.

### 3.2 Factores de riesgo de osteoporosis:

1. Antecedente de fractura osteoporótica.
2. Antecedente en familiares de primer grado de fractura de cadera.
3. Edad > 65 años en mujeres y > 70 años en hombres.
4. Índice de masa corporal < 20.
5. Caída sobre su propia altura en el último año.
6. Deterioro cognitivo funcional y/o sensorial.
7. Fármacos (psicofármacos y antihistamínicos).
8. Menopausia precoz (<45 años)
9. Falla ovárica prematura (< 40 años).
10. Glucocorticoides, antiepilépticos.
11. Artritis reumatoide, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, anorexia.
12. Índice de masa corporal por debajo de 20.
13. Inmovilización prolongada.
14. Baja ingesta de calcio.
15. Tabaquismo
16. Alta ingesta de alcohol (más de 3 unidad al día).
17. Alta ingesta de calcio (11).

### 3.3 Educación para la Salud

En el abordaje de una mujer posmenopáusica se deben evaluar los factores de riesgo se recomienda suspender el hábito tabáquico en la población, disminuir el consumo de café o té, así como la ingesta de alcohol, evitar factores que incrementen la pérdida de calcio, tales como dietas hiperprotéicas, muy altas en fibra, cafeína y bebidas carbonatadas, sedentarismo.(12)

#### 3.3.1 Diagnóstico:

Se realiza mediante la medición de la DMO, a través de la DEXA, la cual es una medición radiológica de la densidad ósea regional expresada en (g/cm<sup>2</sup>), en la

columna lumbar, el fémur proximal, el radio distal, se diagnostica osteoporosis si la DMO, de una mujer posmenopáusica está mayor de 2.5 DE por debajo de la media normal en personas jóvenes (puntuación T < -2.5), Una puntuación T de entre -1 y -2.5 se considera disminuida la densidad ósea u osteopenia.

### 3.4 Otras técnicas para analizar la densidad mineral ósea.

- QTC: (absorcimetría basada en tomografía computada). Mide el volumen trabecular y la densidad ósea cortical de la columna, cadera (central), o de antebrazo y tibia (periférica), su empleo está más limitado por su mayor coste y exposiciones a radiaciones que la DEXA.
- QUS (densitometría ultrasónica cuantitativa), no mide la DMO ósea directamente sino la atenuación de ultrasonidos en calcáneo, tibia, rótula, otros huesos periféricos, pero los criterios de diagnóstico y tratamiento, actuales se basan en valores de la DEXA.

En el momento actual no existe indicación para solicitar rutinariamente marcadores bioquímicos de recambio óseo (13).

### 3.5 FRAX

Frax: Es un algoritmo disponible en internet que calcula la probabilidad de presentar una fractura mayor (incluye cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo), y una fractura de cadera en los siguientes 10 años. (Los factores de riesgo incluidos en el FRAX han demostrado tener reversibilidad del riesgo.

#### 3.5.1 Componentes FRAX:

1. País
2. Densidad mineral ósea.
3. Edad



4. Género
5. Factores de riesgos clínicos.
  - a) Índice de masa corporal
  - b) Fractura previa por fragilidad
  - c) Antecedente de fractura de cadera en los padres
  - d) Tratamiento con glucocorticoides
  - e) Tabaquismo actual.
  - f) Consumo de alcohol (3 o más unidades por día)
  - g) Artritis reumatoide
  - h) Otras causas secundarias de osteoporosis.

### 3.5.2 Limitaciones.

1. No tiene en cuenta el factor dosis- respuesta por factores de riesgo, fracturas previas, dosis de glucocorticoides, tabaco o alcohol.
2. No se incluye la DMO de columna lumbar.
3. La versión española del FRAX, infraestima el riesgo de fractura mayor (14).

### 3.6 El Tejido Óseo

Es una forma dura de tejido conectivo, dinámico muy vascularizado, altamente organizado, que requiere acoplamiento de sus componentes para mantener la homeostasis. Y particular característica de reparar y remodelar sin dejar cicatriz. Las células óseas derivan de médula ósea. Los osteoblastos están encargados de la síntesis de la matriz ósea (osteóide), constituido en un 90% de fibroblasto tipo 1. Los osteoclastos, derivan de los precursores hematopoyéticos mononucleares, estos son encargados de la resorción o de la eliminación de la matriz ósea. El remodelado óseo es llevado a cabo por las unidades de remodelado óseo, o unidades multicéntricas básicas, formados por grupos de osteoblastos y osteoclastos, cada unidad ejerce actividad a una zona de 1 a 2.5 mm de largo. El remodelado libera calcio el cual puede ser usado por tejidos para varias funciones y reparar micro fracturas. La osteoprotegerina, reduce la capacidad de los

osteoclastos para adherirse a la superficie ósea, por lo que es un protector que inhibe la calcificación vascular. (15).

Regulación hormonal del calcio:

La vitamina D proviene del precursor 7- dehidrocolesterolesterol de origen animal y el ergosterol de origen vegetal, en la piel son irradiadas por luz ultravioleta del sol y se transforman en colecalciferol (vitamina D3), y ergosterol (vitamina D2), estas sustancias se biotransforman en el hígado y riñones para producir las formas activas de la vitamina (la 2 hidroxivitamina D3 y la 1- 25 dihidroxivitamina D2, los cuales estas últimas inducen la absorción de calcio en el intestino delgado. Lo cual es la forma activa de la vitamina D (calcitriol). (15).

### 3.6.1 Fisiopatología de la osteoporosis

Durante su vida la mujer puede perder hueso trabecular aproximadamente a los 35 años de edad, y hueso cortical a los 40 años de edad, la probabilidad de un individuo de desarrollar osteoporosis como resultado de la pérdida de hueso depende de la masa ósea máxima que se había logrado en la juventud. La mujer tiene una pérdida acelerada de masa ósea de cuatro a siete años antes de que declinen los estrógenos en la menopausia; esta pérdida pre menopáusica al igual se puede relacionar con la disminución de otras hormonas que declinan en esa época de la vida y que antes se pensaba que solo tenía función reproductora como la FSH, activina y la inhibina o con la PTH. Al igual existe pérdida acelerada a partir de los setenta años asociada a una disminución en el número de receptores intestinales para vitamina D, con el envejecimiento de la piel que reduce la síntesis de esta vitamina, y con el aumento de la sensibilidad a los esteroides endógenos. Los estrógenos inhiben la proliferación y diferenciación de los precursores osteoclastos, y reducen la supervivencia de los osteoclastos maduros promoviendo apoptosis. En los últimos años ha emergido como regulador de la remodelación ósea 2 agentes.

### 3.6.2 Óxido nítrico.

El papel fisiológico no es del todo bien conocido, probablemente su papel es anabólico.

### 3.6.3 Estatinas

Han aparecido como efecto anabólico sobre el hueso y su acción parece ser mediada por el óxido nítrico. Se ha observado el efecto bifásico, lo cual a pequeñas cantidades actúa como estimulador autócrino de los osteoblastos, mientras que a altas concentraciones tiene potentes efectos proapoptóticos del óxido nítrico en altas concentraciones.

### 3.6.4 Leptina

Producida por el tejido adiposo, regula la masa corporal, interviene en la remodelación ósea, regula la secreción de hormonas gonadotropinas y esteroideas. Se ha demostrado que regula el control nervioso simpático de la remodelación. (15).

### 3.6.5 Calcio Metabolismo

El calcio existe en el plasma en tres formas, unida a proteínas en un 41%, calcio formando complejos con aniones 9%, calcio ionizado 50%, por lo que, el plasma, y los líquidos intersticiales tienen una concentración de ion calcio 2.4 mEq/L, la ingestión diaria habitual de calcio y fósforo es de 1000 mg, pero generalmente se absorbe el 35% del calcio ingerido, el restante es eliminado en las heces, y aproximadamente el 10% es eliminado en la orina, el 41% del calcio plasmático está unido a proteínas, por lo que no es filtrado en los capilares glomerulares y diariamente se eliminan alrededor de 100 mg con la orina. EL hueso se compone de matriz orgánica en un 90 a 95%, que se fortalece por depósitos de sales de calcio, así como de sales óseas. La fase inicial de formación de hueso es la

secreción de moléculas de colágeno y de sustancia fundamental por los osteoblastos. Los monómeros de colágeno se polimerizan rápidamente para formar fibras de colágeno (osteóide), parecido al cartílago pero su diferencia es que fácilmente precipitan en él sales de calcio y con el paso de los días se forman cristales de hidroxapatita.

### 3.6.6 Hormona Paratiroidea

Representa un mecanismo para el control de las concentraciones de calcio al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. El exceso de actividad causa absorción de sales de calcio en los huesos con la consiguiente hipercalcemia en el espacio extracelular, por el contrario la hipofunción da lugar a hipocalcemia o tetania. La PTH provoca absorción de calcio y de fosfato así mismo produce la proliferación de osteoclastos, seguida de un gran aumento de la reabsorción osteoclástica del propio hueso. Los estudios demuestran que la PTH, provoca la eliminación de sales del hueso de dos zonas: 1) la matriz ósea de la vecindad de los osteocitos del interior del propio hueso y 2) en la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie de hueso.

La PTH, produce una pérdida rápida e inmediata de fosfato por la orina, también aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, de no ser por el efecto de la PTH sobre los riñones para aumentar la reabsorción de calcio, la eliminación continua de este elemento por la orina implicaría la desaparición completa del calcio óseo y del líquido extracelular. (16)

### 3.6.7 Calcitonina:

Es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides cuyo efecto es disminuir las concentraciones plasmáticas de calcio, en general da lugar a efectos opuestos a los de la PTH. La síntesis y la secreción de calcitonina tiene lugar en las células parafoliculares, o células C, situadas en el líquido intersticial entre los

folículos de la glándula tiroides. La cual el aumento de la concentración plasmática de calcio estimula la secreción de calcitonina por lo que la calcitonina disminuye su concentración sérica. (16)

### 3.7 Bifosfonatos

Este grupo farmacológico, inhibe la resorción ósea osteoclástica, enlazando ávidamente los cristales de calcio por lo que es un tratamiento primario en enfermedades del esqueleto, como osteoporosis, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, enfermedades metastásicas óseas, estos compuestos químicos son análogos de pirofosfato, (P-O-P), en el cual el oxígeno ha sido sustituido por un carbón, (P-C-P) que es resistente a la hidrólisis enzimática. En su átomo de carbono central, presenta dos cadenas laterales, R1 y R2 las cuales habilita la creación de diferentes compuestos con diferentes propiedades.

- Bifosfonatos nitrogenados. Alendronato, pamidronato, risendronato, ibandronato, y zolendronato.
- Bifosfonatos no nitrogenados: Etindronato y clodronato.

Pueden ser administrados oral o intravenosamente, su absorción es pobre en los seres humanos, los bifosfonatos nitrogenados, son absorbidos en un 0.7%, mientras que los bifosfonatos no nitrogenados tienen una absorción ligeramente mayor de 2.5 %. Se distribuyen extensamente en el cuerpo, primariamente en el hueso, y en otros tejidos como pulmón, riñón y bazo. La distribución por el hueso no es homogénea dependiendo de la condición clínica, por ejemplo en pacientes con osteoporosis, el uso de pamidronato se distribuye entre un 47% a un 74%. Mientras que en pacientes cáncer de mama y metástasis hacia hueso el rango de distribución es de un 12 a 98%. Los efectos farmacológicos en el hueso dependen de la afinidad mineral ósea y de efectos inhibitorios de los osteoclastos. Al igual una vez ingresando el fármaco del espacio extracelular hacia el espacio intracelular, se adhieren con la hidroxiapatita disponible en la superficie del hueso, por la que la presencia de hidroxiapatita en el esmalte y la dentina en los dientes puede hacer que se incorpore el fármaco hacia esas estructuras. (17).

### 3.8 Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal Ig 2, producido en una línea celular de mamíferos (CHO), mediante tecnología del ADN recombinante, anti RANKL, que impide el acoplamiento del ligando RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF-Kb, en las células de estirpe osteoclástica, por lo que se reduce la formación, actividad y supervivencia de los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea. Su acción es rápida, sostenida y reversible, la dosis es de 60 mg subcutánea cada 6 meses, la reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas es del 68%. Se observó que la administración de diferentes dosis de denosumab producía una reducción del marcador NTX, a las 12 h de su administración, y a los 3 meses la reducción alcanzaba el 84 % (18).

#### 3.8.1 Estudio FREEDOM

El estudio FREEDOM, es el estudio principal, en el que el objetivo primario fue valorar la eficacia del denosumab en comparación con el placebo en reducción de fracturas vertebrales en la osteoporosis posmenopáusica. Es un ensayo clínico internacional, en fase III, aleatorizado y controlado con placebo de 3 años de duración, se incluyeron 7868 mujeres postmenopáusicas, entre los 60-90 años de edad, todas con una disminución de la DMO, en columna lumbar y/o fémur total, con un T-score, entre -2.5, y -4, se excluyó paciente con fractura vertebral grave, dos o más fracturas, de grado moderado o concentración de 25 (OH) D3, por debajo de 12 ng/ml, se indicó tratamiento médico a base de Denosumab 60 mg cada 6 meses S/C, el cual redujo la incidencia a 3 años de nuevas fracturas vertebrales del 7.2 al 2.3%, (reducción de riesgo relativo del 68%), Para la fractura de cadera la reducción a 3 años fué del 1.2 al 0.7%, (reducción de riesgo relativo del 40 %), la reducción del riesgo relativo de fractura no vertebral fue del 20 % con una reducción de la incidencia a 3 años del 8.0 % al 6.5 %. La reducción del riesgo de fractura se acompañó de un aumento de la DMO, a los 36 meses del 9.2 % en columna lumbar y 6 % en fémur total y de una reducción de los MRO. (19).

### 3.8.2 Estudio STAND

El estudio STAND Se realizó con el objetivo de valorar la sustitución del alendronato por denosumab en la DMO, es un estudio de fase III internacional , doble ciego, de grupos paralelos y de 1 año de seguimiento, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad del Denosumab en pacientes tratadas previamente con alendronato, las características de las pacientes es que tenían una masa ósea baja con un T-score, igual o menor a -2.0 y mayor o igual a -4, en la columna o fémur total , encontrando el siguiente resultado; en el fémur total aumentó la DO en un 1.90 %, en pacientes tratadas con Denosumab frente al 1.05 % de las que continuaron con alendronato (19).

### 3.8.3 Estudio DECIDE

El estudio DECIDE, estudio fase III, aleatorizado y doble ciego para determinar diferencias en la DMO de fémur total, comparando con las que reciben alendronato semanal, se incluyó, a 1189 mujeres y un T-score de  $\leq 2,0$  en la columna lumbar o en el fémur total, a los 12 meses, el tratamiento con Denosumab, comparado con alendronato dio lugar a aumentos significativamente mayores de la DMO en el fémur total (3,5% vs 2,6%).

### 3.8.4 Estudio HALT

Una posible indicación del tratamiento es la osteopenia asociada a tratamientos hormonales en pacientes con cáncer, el estudio HALT, analiza su efecto sobre la DMO en 1468 hombres varones en tratamiento antiandrogénico por cáncer de próstata y riesgo de fractura, en el cual se observó un aumento significativo de la DMO, lumbar y femoral, a los 36 meses los pacientes tenían una incidencia de 1.5 % , frente al 3.9 % en el grupo placebo, con lo que se supone reducción del riesgo relativo del 62% a 3 años. (19)

### 3.8.5 Estudio DAPS

Se realizó estudio DAPS, con el objetivo de valorar el apego del paciente al tratamiento farmacológico, por lo que se aplicó 60 mg de Denosumab durante 12 meses con aplicación semestral, y 70 mg de alendronato una vez por semana vía oral, obteniendo resultado de 46 a 80 % de reducción del no apego al tratamiento en el primero y segundo año a favor del Denosumab. (20)



#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México 20 % de las mujeres mayores de 50 años han sufrido fracturas vertebrales atribuidas a desmineralización ósea. Hoy en día la osteoporosis, es la causa principal de fracturas en pacientes postmenopáusicas, y un 40 % aprox. terminan en fractura, el uso de bifosfonatos ha sido manejado como tratamiento médico a través del tiempo, sin embargo su uso presenta importantes efectos adversos descritos previamente, por lo que el uso de Denosumab ha aumentado la DO y disminuido la incidencia de efectos adversos. Con lo anteriormente citado, nos cuestionamos si ¿Existe el mismo incremento o superioridad de la densidad mineral ósea en los estudios de la literatura, demostrado por aumento de la t-score, comparándolos en la población del Hospital Regional 1° de Octubre?

## 5. Pregunta De Investigación

¿Existe mejoría de las cifras de T-score, en pacientes postmenopáusicas tratadas con Denosumab en el hospital regional 1° de Octubre?

## 6. OBJETIVO GENERAL

Reportar los cambios de DMO en pacientes postmenopáusicas en tratamiento con Denosumab.

## 7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reportar la frecuencia de:

1. Complicaciones gastrointestinales con el uso de bifosfonatos.
2. Fracturas patológicas con el uso de bifosfonatos.

## 8. HIPÓTESIS

“Existe mejoría de las cifras de T-score, en pacientes postmenopáusicas tratadas con Denosumab, porque aumenta la DMO, disminuyen los efectos adversos, así como mejoría del apego al tratamiento”.

## 9. Material y Métodos

### 9.1 Diseño y tipo de Estudio

Es un estudio piloto, el cual carece de validez externa, Cohorte retrospectivo observacional.

Se incluyeron a 30 pacientes de la clínica de climaterio del hospital regional 1° de Octubre, que se ingresaron a tratamiento subrogado, por antecedente de falta de respuesta al tratamiento médico con el uso de Bifosfonatos durante un periodo de

3 años, posterior a ello se aplicaron 2 dosis de anticuerpo monoclonal denosumab basal, y a los 12 meses, secundario a ello se realizaron densitometrías óseas para la medición del t-score y observar si existía mejoría en la cifra de la DEXA, así mismo valorar la disminución de los efectos adversos.

A parte de observar otros parámetros tanto bioquímicos como antropométricos de base y en las consultas médicas de seguimiento.

Se tomaron diferentes variables las cuales se analizaron.

## 9.2 Población de Estudio

30 expedientes de pacientes de la clínica de climaterio con presencia de osteoporosis postmenopáusica resistentes a Bifosfonatos, durante un periodo de 3 años.

## 9.3 Universo De Trabajo

Todos los expedientes de pacientes con osteoporosis postmenopáusica del Hospital Regional 1° de Octubre.

## 9.4 Criterios de Inclusión.

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Expediente completo de acuerdo a la NOM 004.
- Pacientes atendidos en la clínica de climaterio del Hospital Regional 1ro de Octubre ISSSTE.
- Pacientes que hayan fracasado a terapia con bifosfonatos y se haya instaurado tratamiento con Denosumab.

Reporte de T-score inicial y final.

### 9.5 Criterios de Exclusión

- Falta de apego al tratamiento médico.
- Paciente con fractura patológica secundario a procesos neoplásicos, infiltrativos.
- Antecedente de malignidad.

### 9.6 Criterios de Eliminación

- Expediente clínico mal conformado.

Este estudio fue aprobado sin restricciones por parte del comité de investigación del Hospital Regional 1 de Octubre; en la Ciudad de México el día 30 de Mayo de 2018; así mismo fue aprobado por parte del comité de ética de la misma fecha.

TABLA I. Definición operacional de variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL MEDICION	UNIDAD EXPRESIÓN.
Antecedentes familiares	Registros entre los miembros de una familia, con respecto a enfermedades en una familia. De osteoporosis	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No.
<b>Anticonceptivos hormonales orales combinados</b>	Método para evitar temporalmente el embarazo, contienen cantidades de hormonas femeninas.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Antinflamatorio esteroideo.</b>	Son fármacos corticoides que son producidos por la corteza adrenal y tienen efecto analgésico.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Calcio	Elemento químico esencial para el metabolismo óseo.	Cuantitativa	Continua	1. Niveles séricos expresados en mg/dl.
Cirugías previas	Antecedente quirúrgico personal de cada paciente	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Comorbilidad que tenga uso de esteroides	Paciente que presenta simultáneamente el uso de fármacos que aumenten la pérdida de la densidad mineral ósea	Confusora	Nominal	3. Sí 4. No
Edad	Tiempo que ha vivido la	Cuantitativa	Discreta	Años

	persona desde su nacimiento			
Escolaridad	Grado máximo de estudios	Cuantitativa	Discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primaria</li> <li>2. Secundaria</li> <li>3. Preparatoria</li> <li>4. Licenciatura</li> <li>5. Posgrado</li> </ol>
Estado civil.	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja	Cualitativa	Nominal: si o no.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. soltero</li> <li>2. casado</li> <li>3. unión libre</li> <li>4. viuda.</li> </ol>
Eventos adversos	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva.	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No.</li> </ol>
FRAX	Es un algoritmo disponible en internet que calcula la probabilidad de presentar una fractura mayor El cual incluye los siguientes variables. País. Densidad mineral ósea, edad, género, factores de riesgos clínicos.	Cuantitativa	Continua.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bajo &lt; 10%</li> <li>2. Moderado 10% y &lt;20%</li> <li>3. Alto &gt; 20%</li> </ol>
Fósforo.	Elemento químico esencial para metabolismo óseo.	Cuantitativa	Continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niveles séricos expresado en mg/dl.</li> </ol>
Hipotiroidismo	Falta o disminución de hormona tiroidea para	Confusora	continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipotiroidismo clínico</li> <li>2. hipotiroidismo subclínico</li> </ol>

	satisfacer adecuadamente las funciones metabólicas del organismo			3.Eutiroideo
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Ingesta de café	Afición exagerada por el consumo de más de 3 tazas del cafeto.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Mejoría de T score.	Es el paso de una DE de -2.5 a un valor entre <1 y -2.4 DE.	Cuantitativa	Continua	1. <1 DE 2. <2.5 DE
Ocupación	Actividad cotidiana del ser humano	Cualitativa	Nominal	1. trabajador 2. pensionado
Ooforectomía	Extirpación quirúrgica de un ovario.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No.
Osteoporosis	Densitometría, equivalente o superior a 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media de una persona en el momento de alcanzar la masa ósea máxima,	Cuantitativa	Dicotómica	1. Presente 2. Ausente.
Religión	Conjunto de creencias con respecto a una deidad	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No.
Reemplazo hormonal	Tratamiento farmacológico para	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No.

	reemplazar una sustancia química producida por una glándula			
Resistencia a los Bifosfonatos	Aumento progresivo en la pérdida de la densidad mineral ósea demostrado por densitometría ósea, a pesar de uso durante un periodo de 18 meses	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Tabaquismo	Es la dependencia o adicción al tabaco	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No.
Uso de anticoncepción.	Manera de prevenir un embarazo antes de que se produzca la fecundación.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No.



### Hoja de Recolección de Datos.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado

Hospital Regional 1º de Octubre

#### Captura de Datos

**“Efecto de la Terapia con Anticuerpos Monoclonales, en Mujeres con Osteoporosis Postmenopáusica Resistentes a Bifosfonatos del Hospital Regional “1º de Octubre”**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	
Paciente	
Antecedentes familiares	
Anticonceptivos hormonales	
Antiinflamatorios esteroideos	
Calcio	
Cirugías previas	
Comorbilidad con uso de esteroide	
DM	
Edad	
Escolaridad	
Estado civil	
Efectos adversos	
FRAX	
Fósforo	
Índice de masa corporal	
Hipotiroidismo	
Ingesta de café	
Mejoría de T score	
Ocupación	
Ooforectomía	
Religión	
Remplazo hormonal	
Resistencia a los bifosfonatos	
Tabaquismo	

## **10. METODOLOGIA**

Se incluyeron a pacientes con osteoporosis postmenopáusica, de la clínica de climaterio durante un periodo de tres años que abarca desde el año 2016 hasta el año 2018.

Se tomaron parámetros bioquímicos y antropométricos, así mismo se tomó una medición basal del T-score, basal y a los 12 meses posteriormente.

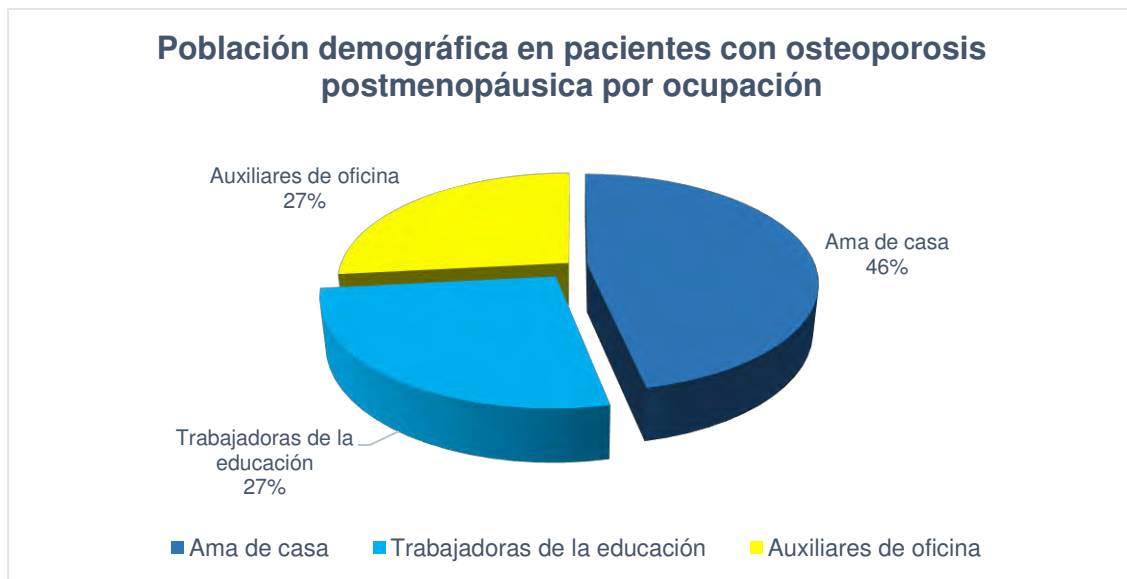
En total se realizaron 2 mediciones, es decir anual, que equivale a los 12 meses de seguimiento y se evaluó el promedio de cada una de las variables estudiadas para conocer los resultados del presente estudio.

## RESULTADOS

En este estudio se analizaron del 1° de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2017, en la clínica de climaterio del Hospital Regional 1° de Octubre.

### COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO.

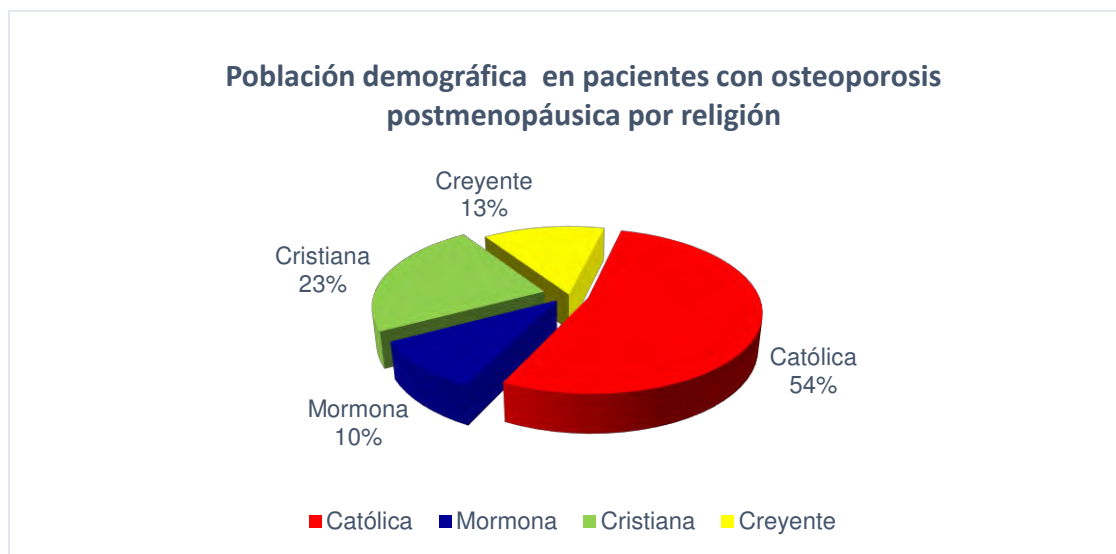
Con respecto a la ocupación de las pacientes: 46% (14 casos), correspondían a trabajadoras de la educación, 27% (8 casos), auxiliares de oficina, 27 % (8 casos).



(Fig. 1). Gráfica por ocupación de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## RELIGION

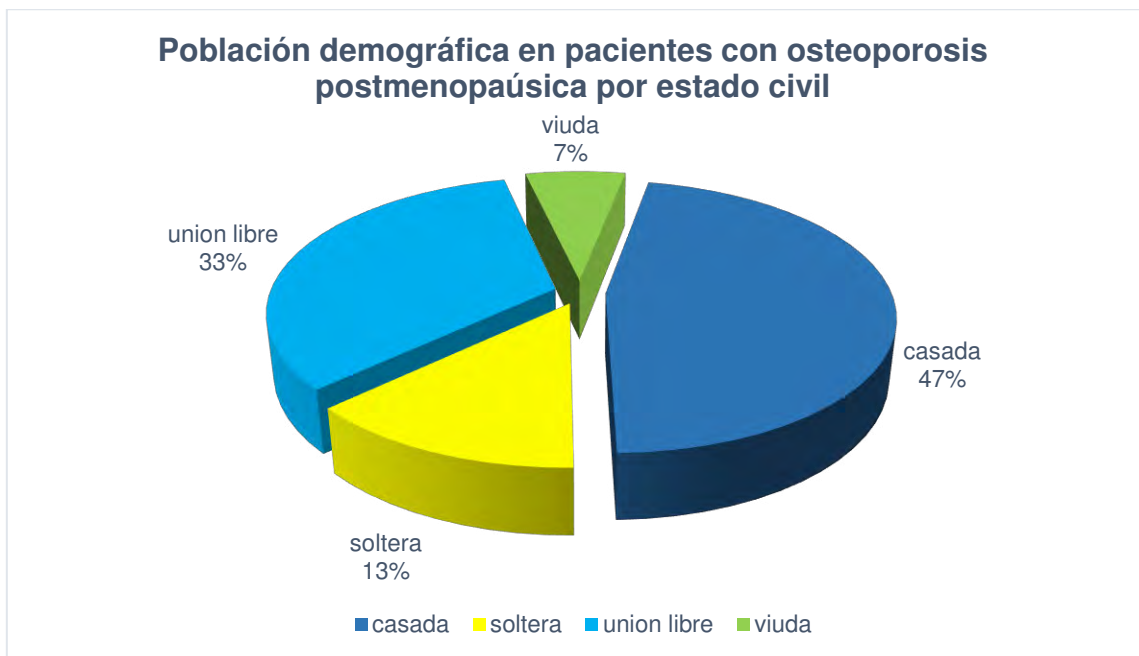
Con respecto a la religión registrado el 54 % es católica (16 casos), el 23 % cristiana (7 casos), Mormona el 10% (3 casos) y creyente el 13 % (4 casos). Esto se debe a que la mayor parte de nuestra población en México pertenece a esta religión, y es una variable que no influye con el aumento en la frecuencia de osteoporosis postmenopáusica.



(Fig. 2). Gráfica por religión de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## ESTADO CIVIL

Con respecto al estado civil registrado el 47 % es casada (14 casos), el 33 % en unión libre (10 casos), soltero el 13% (4 casos) y estado civil de viudez el 7 % (2 casos). Por el grupo de edad en el cual aumenta nuestra frecuencia de pacientes con diagnóstico de osteoporosis, el cual se encuentra en un promedio de edad de 60 años, en el cual es la constante en la población ser casada.

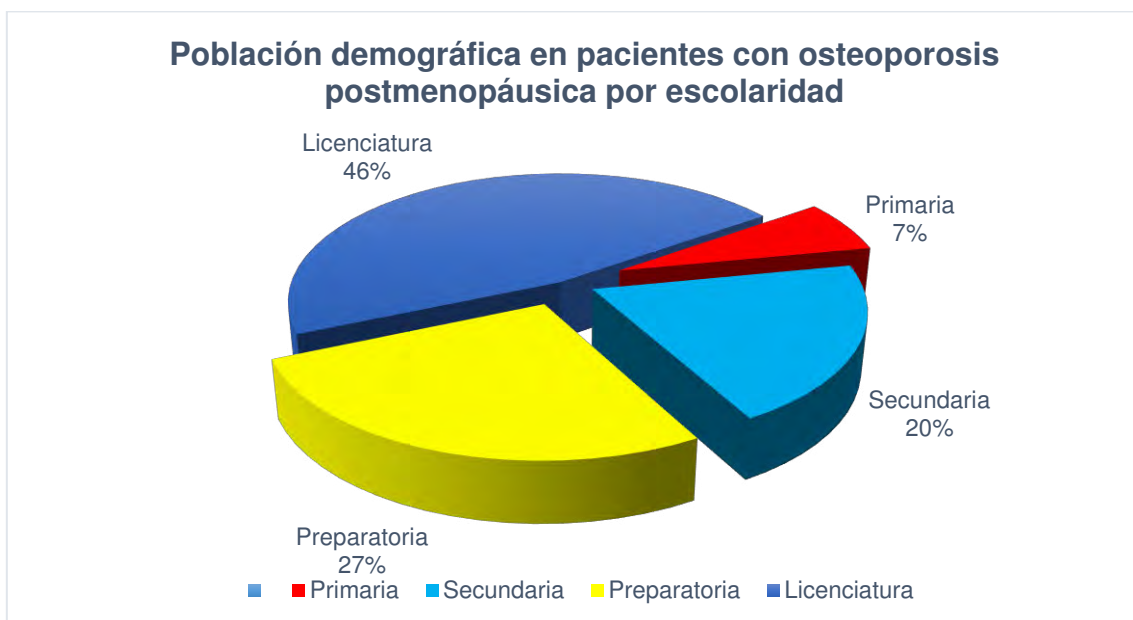


(Fig. 3). Gráfica por estado civil de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## ESCOLARIDAD

Con respecto al nivel de escolaridad registrado el 46 % tiene licenciatura (14 casos), el 27% tiene preparatoria (8 casos), el 20% tiene secundaria (6 casos), y el 7% primaria (2 casos).

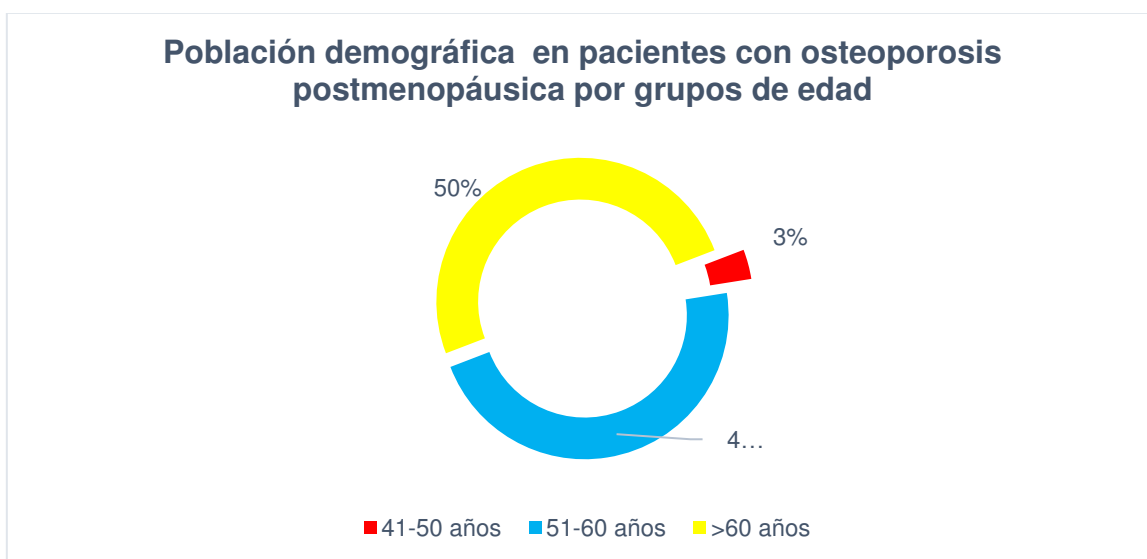
Una de las características importantes de nuestra derechohabiente es que la mayoría de ellas para poder tener afiliación al ISSSTE, se requiere estar capacitado con un nivel de licenciatura como mínimo, esta característica puede diferir en otras instituciones de salud de nuestro país, en la cual la mayor parte de afiliados no necesitan un perfil intelectual determinado, como es el caso del seguro popular, y en su mayoría de los trabajadores del IMSS.



(Fig. 4). Gráfica por escolaridad de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## GRUPOS DE EDAD

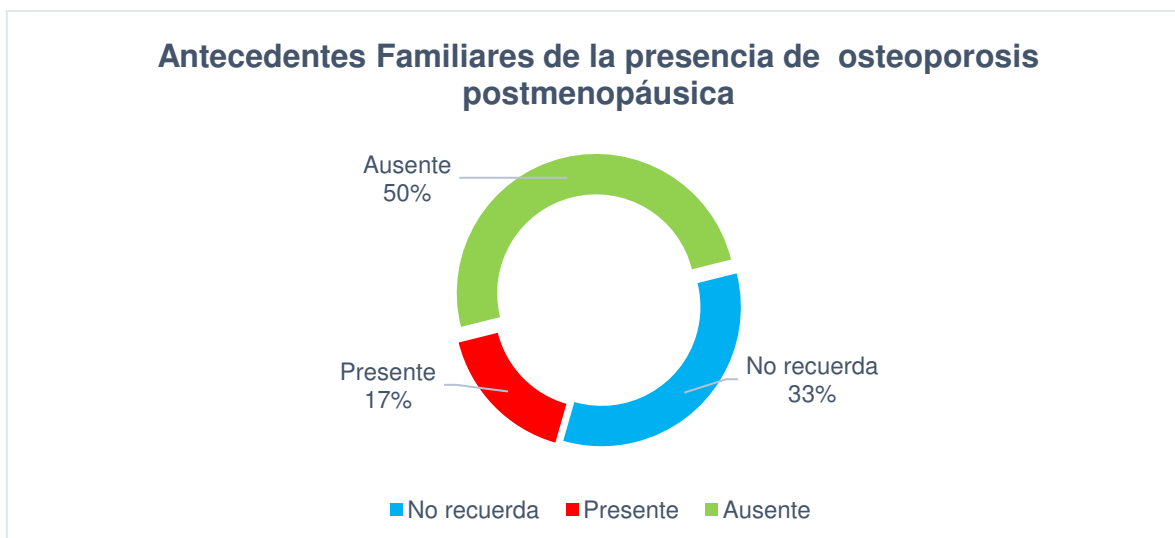
Con respecto a los grupos de edad registrados el 47 % se encuentra con edad mayor a 60 años (15 casos), el 47 % en edad de 51 a 60 años (14 casos), y el 3 % se encuentra entre 41- 50 años (1 caso). Esta variable lo que hace es confirmar la fisiopatología de la osteoporosis en la cual se describe que el promedio de edad de comienzo de la osteoporosis es de 54 años, sin embargo, una pérdida en la densidad mineral ósea y con las consecuencias y secuelas a nivel del hueso, el cual origina un deterioro funcional es con el paso de los años con un promedio de edad mayor a 60 años.



(Fig. 5). Gráfica por grupos de edad de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

**COMPORTAMIENTO BASADO EN LOS ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES, PERSONALES NO PATOLÓGICOS, PATOLÓGICOS ASÍ COMO CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS EN CADA PACIENTE, SE ANALIZARÁN CADA UNA DE ELLAS**

Con respecto a los antecedentes familiares los dividimos en variables en el cual, no recuerda el 33 % de las pacientes (10 casos), existe la presencia el 17 % (5 casos) y ausente el 50% (15 casos). La población de la institución, muestra una paradoja con respecto al conocimiento que se tiene el cual refiere que el antecedente de una familiar directa (madre), aumenta la posibilidad de presentar el diagnóstico de osteoporosis, sin embargo se observa una mayor frecuencia de ausencia de este antecedente.

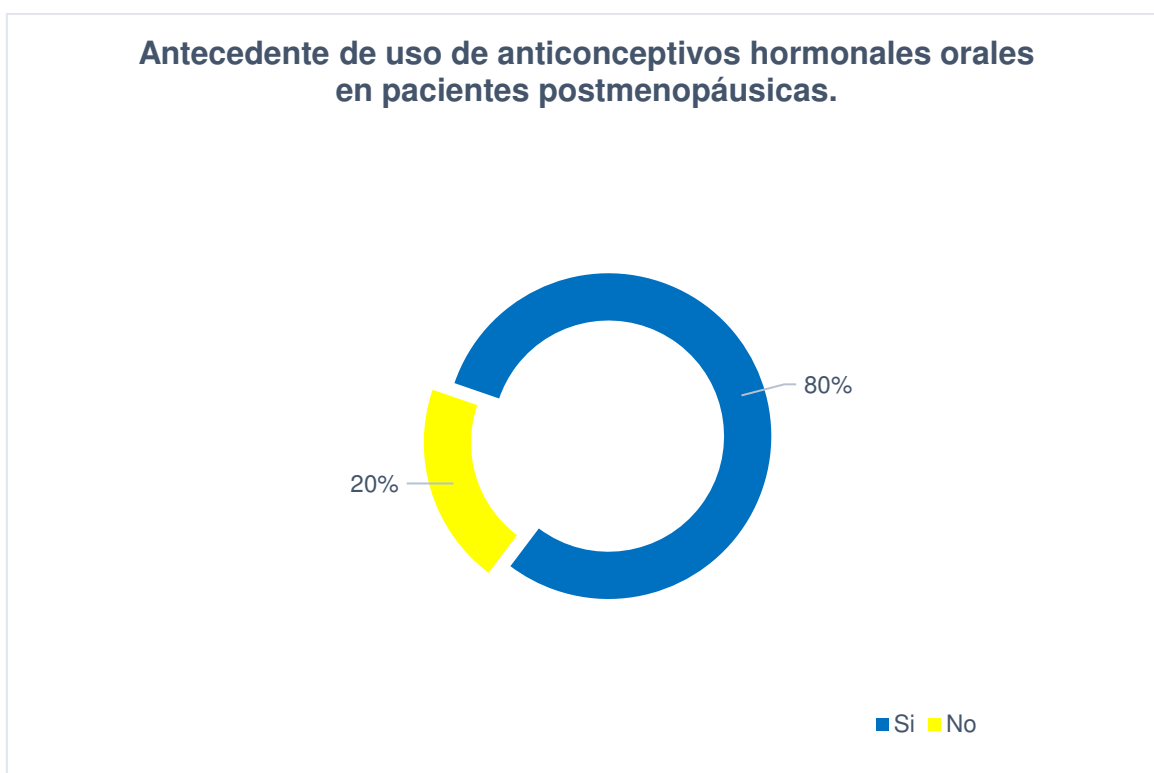


(Fig. 6). Gráfica por presencia de antecedentes familiares de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.



## USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES

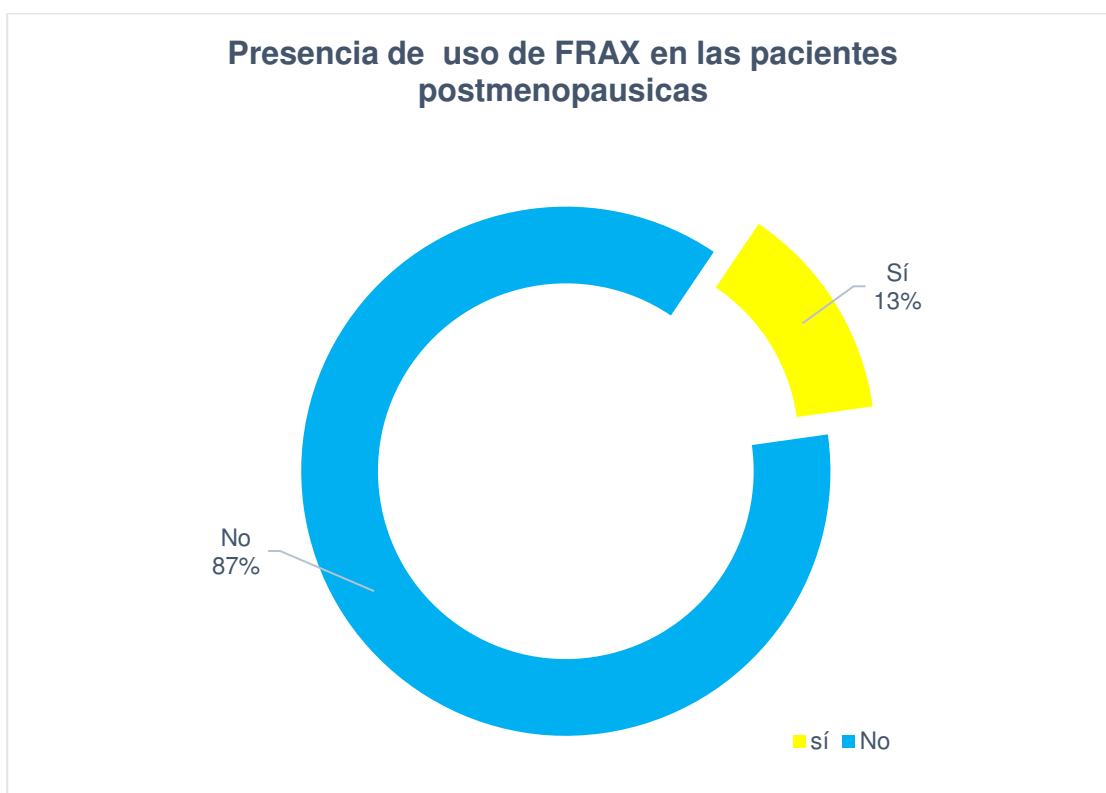
Con respecto al uso de anticonceptivos hormonales orales en pacientes postmenopáusicas los dividimos en 2 variables en el cual, 80 % estaba presente (24 casos), y 20 % (6 casos)



(Fig. 7). Gráfica por presencia de antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales orales de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## FRAX

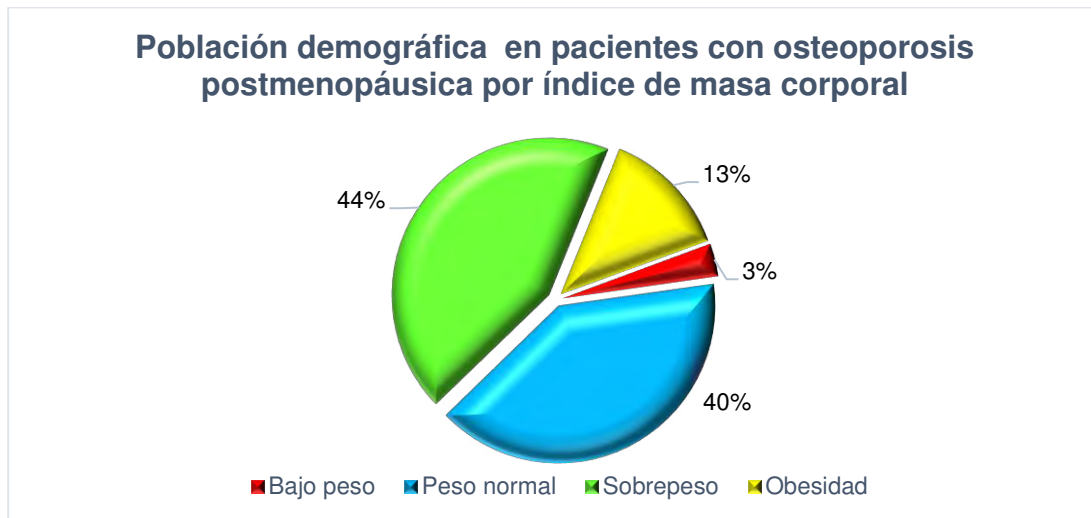
Con respecto al antecedente de FRAX en nuestras pacientes postmenopáusicas en el 87% % no se encontró en el expediente (26 casos), y 13 % (4 casos) si se encontró



(Fig. 8). Gráfica por presencia de uso de FRAX de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## INDICE DE MASA CORPORAL

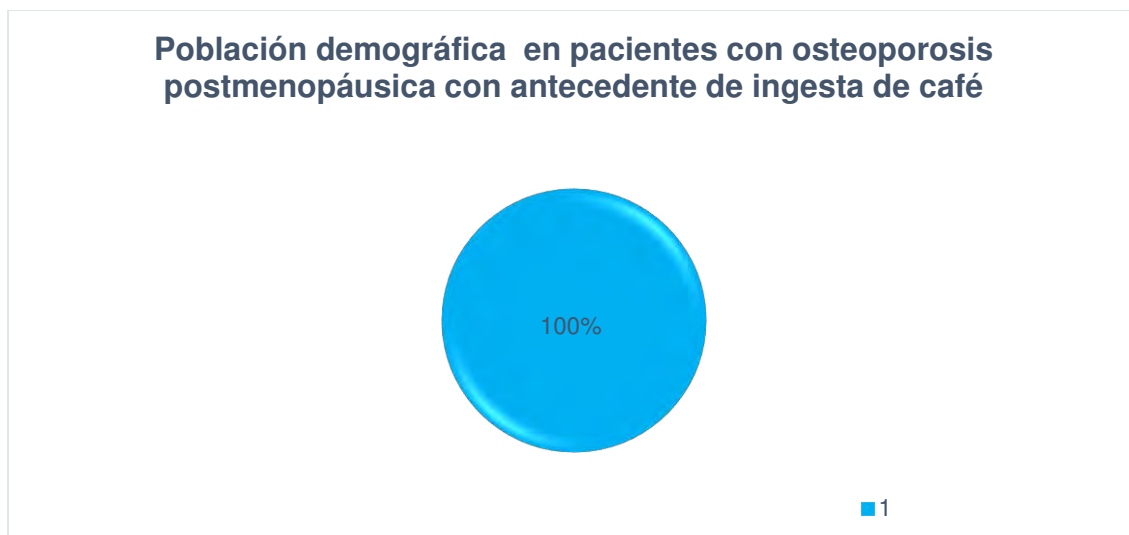
Con respecto al índice de masa corporal en nuestras pacientes postmenopáusicas los dividimos en 4 variables en el cual, bajo peso 3 % (1 caso), peso normal 40%, (12 casos), sobrepeso 44%, (13 casos), obesidad 13% (4 casos).



(Fig. 9). Gráfica con respecto al índice de masa corporal de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## INGESTA DE CAFÉ

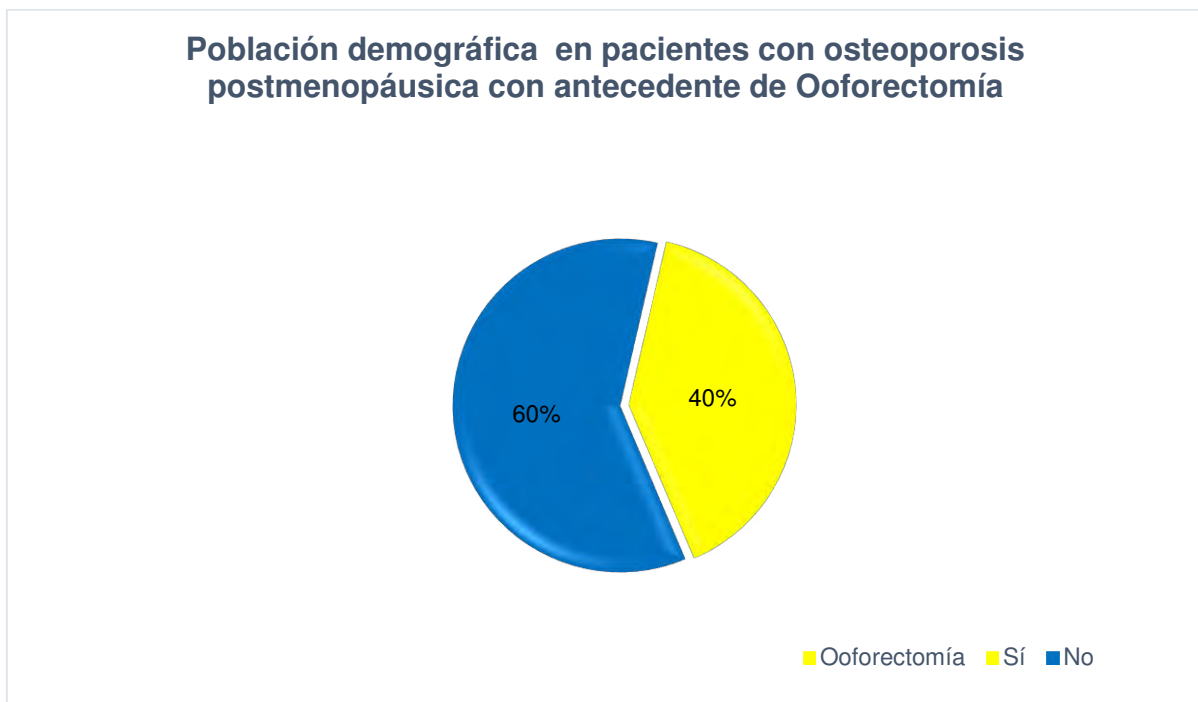
Con respecto a la variable ingesta de café en nuestras pacientes postmenopáusicas prácticamente el 100% de las pacientes lo ingiere. Sin duda alguna, en nuestra población estudiada esta constante es otro factor de riesgo para el desarrollo de pérdida de la DMO, el cual se constata y observa en este estudio de forma negativa.



(Fig. 10). Gráfica con respecto a la ingesta de café de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## OOFORECTOMÍA

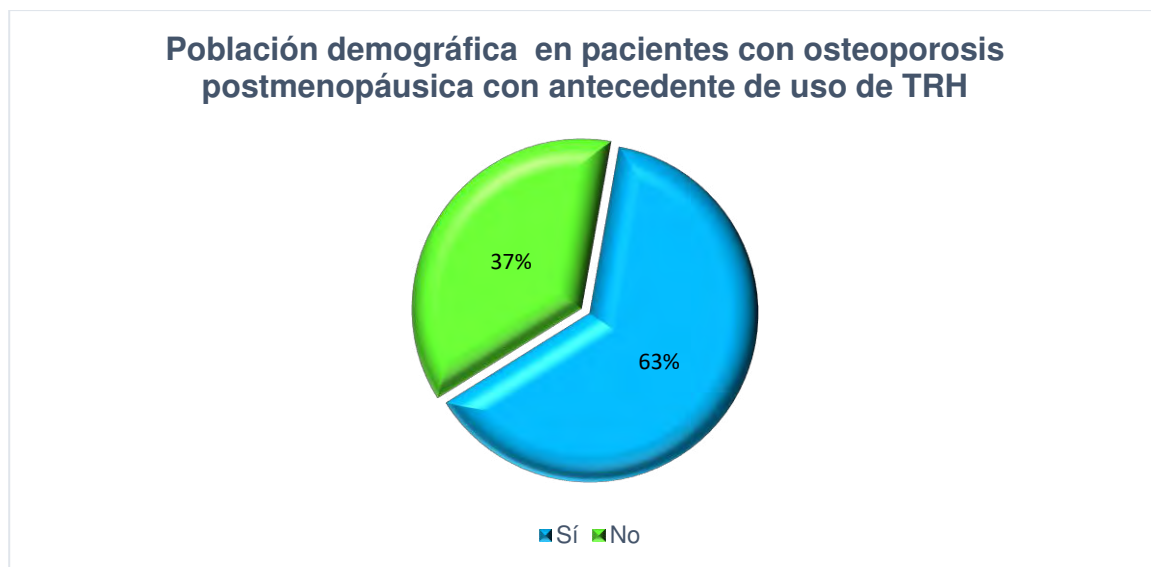
Con respecto a la variable Ooforectomía en nuestras pacientes postmenopáusicas el 60% No tenían ese antecedente el cual corresponde a (18 casos) y 40 % si contaba con ese antecedente, el cual corresponde a (12 casos). Con la realización de la castración quirúrgica se pierde de manera abrupta la dotación hormonal, el cual protege al hueso, por lo que en esta gráfica observamos que un importante grupo de nuestra población en estudio (casi un 50%) presenta el antecedente quirúrgico, el cual influyó negativamente.



(Fig. 11). Gráfica con respecto al antecedente de Ooforectomía de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## USO DE TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL

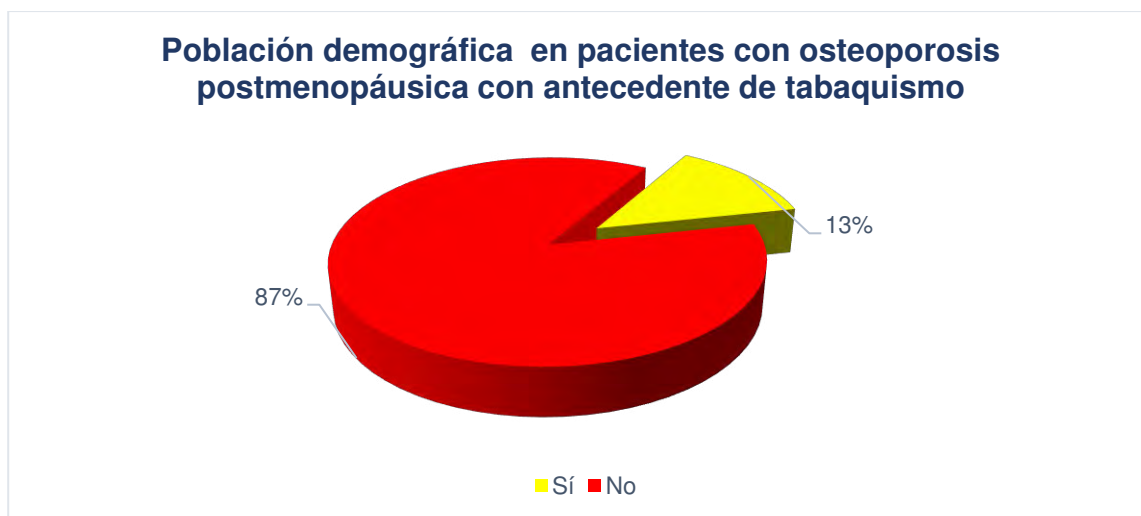
Con respecto a la variable antecedente de uso de terapia de reemplazo hormonal en nuestras pacientes postmenopáusicas el 63 % sí tenían ese antecedente el cual corresponde a (19 casos) y 37 % no contaba con ese antecedente, el cual corresponde a (11 casos).



(Fig. 12). Gráfica con respecto al antecedente de haber recibido uso de terapia de reemplazo hormonal de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes

## TABAQUISMO

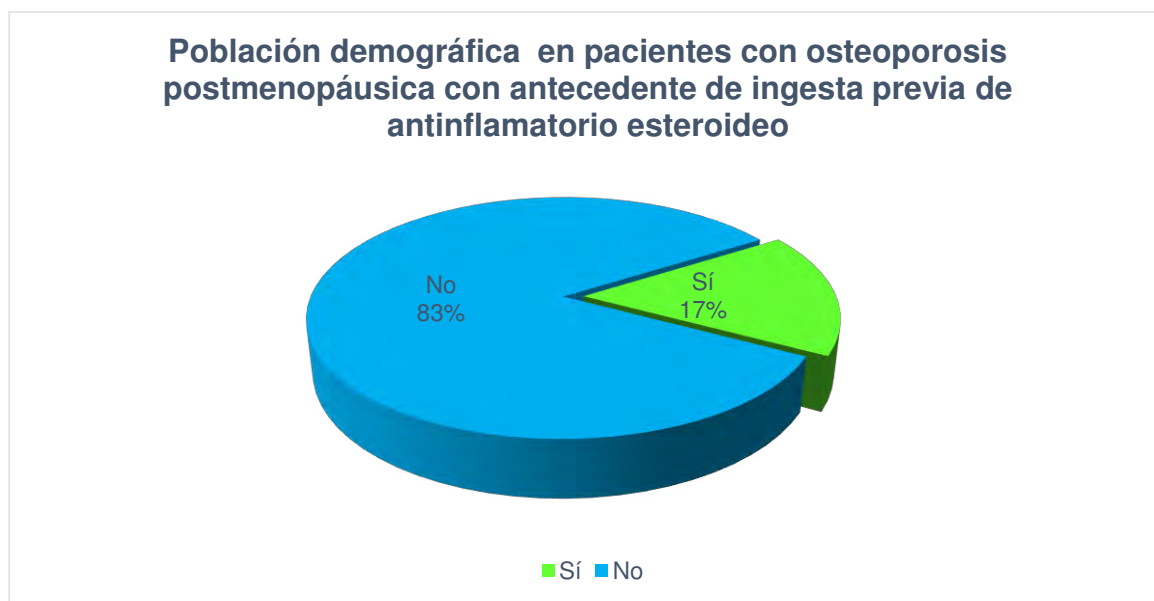
Con respecto a la variable antecedente de tabaquismo en nuestras pacientes postmenopáusicas el 87 % no tenía antecedente el cual corresponde a (24 casos) y 13 % sí contaba con ese antecedente, el cual corresponde a (4 casos). Varios estudios han demostrado que el fumar reduce el aporte de oxígeno al hueso y también a otros muchos tejidos, así mismo la nicotina enlentece la producción de osteoblastos por lo que disminuye el acumulo de calcio en los huesos. En nuestra población de estudio la mayor parte no contaba con el antecedente de tabaquismo, por lo que se observa que no necesariamente esta variable sea una constante para el desarrollo de osteoporosis postmenopáusica.



(Fig. 13). Gráfica con respecto al antecedente de tabaquismo de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 30 pacientes.

## USO DE CORTICOESTEROIDES

Con respecto a la variable antecedente de ingesta de antiinflamatorio esteroideo en nuestras pacientes postmenopáusicas el 83 % no tenía antecedente el cual corresponde a (25 casos) y el 17 % sí contaba con ese antecedente, el cual corresponde a (5 casos). el tener antecedente de tratamiento previo con fármaco esteroideo se considera una causa de osteoporosis, y puede llegar a ser la primera causa de osteoporosis secundaria, sin embargo no se visualiza en esta gráfica que exista un efecto subyacente en nuestra población que llegara a coadyuvar en la patogenia de osteoporosis postmenopáusica.

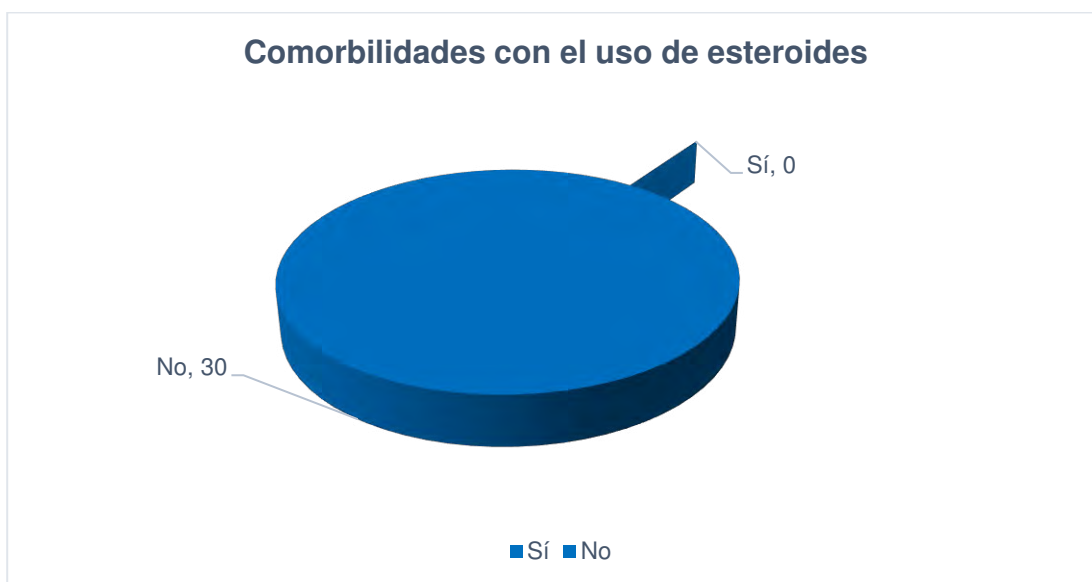


(Fig. 14). Gráfica con respecto al antecedente de ingesta previa de antiinflamatorio esteroideo de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.



## COMORBILIDADES DE ESTEROIDES

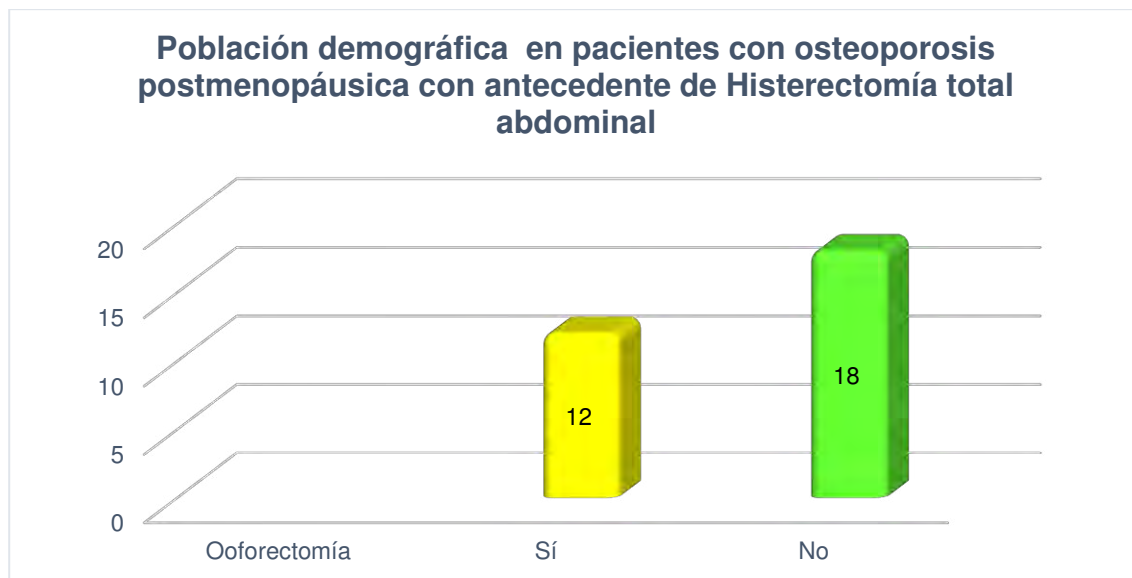
Con respecto a la variable comorbilidad con el uso de esteroides en nuestras pacientes postmenopáusicas prácticamente ninguna presentaba la presencia de comorbilidad.



(Fig. 15). Gráfica con respecto a presencia de comorbilidad de uso de esteroides de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30

## HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL

Con respecto a la variable Histerectomía total abdominal en nuestras pacientes postmenopáusicas el 60% No tenían ese antecedente el cual corresponde a (18 casos) y 40 % si contaba con ese antecedente, el cual corresponde a (12 casos). Los miomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes del aparato genital femenino; se presentan con mayor frecuencia entre los 35 y 54 años, también son la causa más frecuente de histerectomía, generalmente por hiperpolimenorrea o metrorragias, cuando existen sangrados en exceso, se puede llegar a presentar anemia severa, la cual conlleva a múltiples tratamientos, sin embargo e 21.4% de las pacientes terminará con la realización de HTA, a la cual a base de criterios médicos se lleva a cabo la realización de Ooforectomia, con lo que se iniciará una menopausia por castración quirúrgica, se observa una gran parte de la población de estudio contaba con este antecedente quirúrgico.

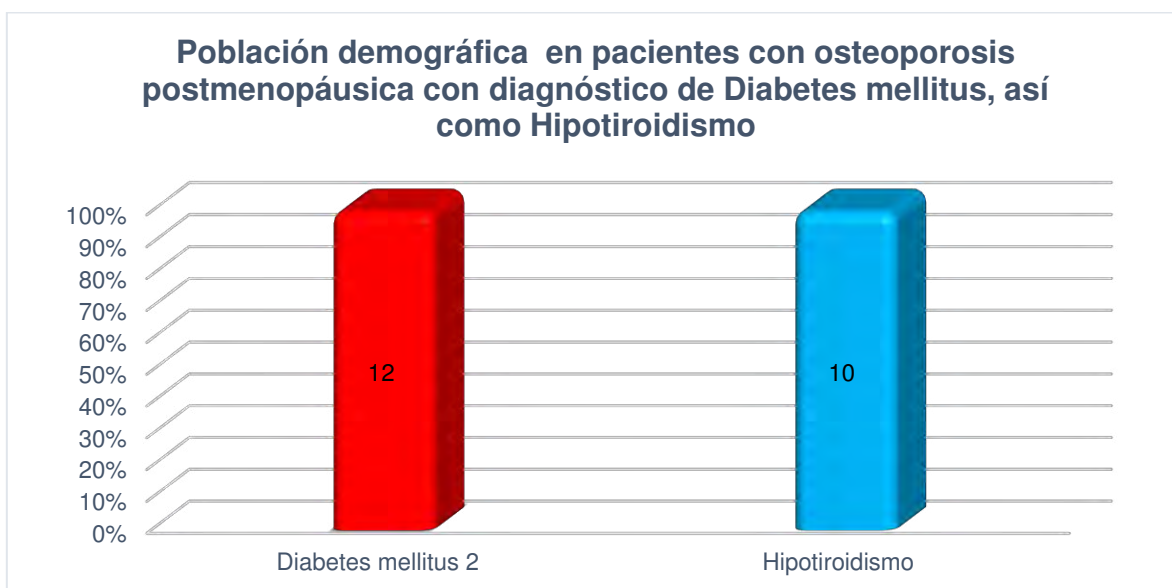


(Fig. 16). Gráfica con respecto al antecedente de Histerectomía total abdominal de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

## COMPORTAMIENTO CON RESPECTO A COMORBILIDADES

Con respecto al variable diagnóstico de hipotiroidismo y de diabetes mellitus 2 en nuestras pacientes postmenopáusicas, 12 pacientes cuentan con diagnóstico de DM y 10 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo.

Existen patologías endócrinas las cuales pueden condicionar la pérdida de masa ósea en forma muy variada con especial énfasis se valoran las endocrinopatías y dentro de estas las que predominan son diabetes e hipotiroidismo, dentro de las 30 pacientes 22 pacientes tenían diagnóstico de una de ellas con predominio de Diabetes mellitus 2, por lo que se observa un importante antecedente personal patológico en cada una de nuestras pacientes.



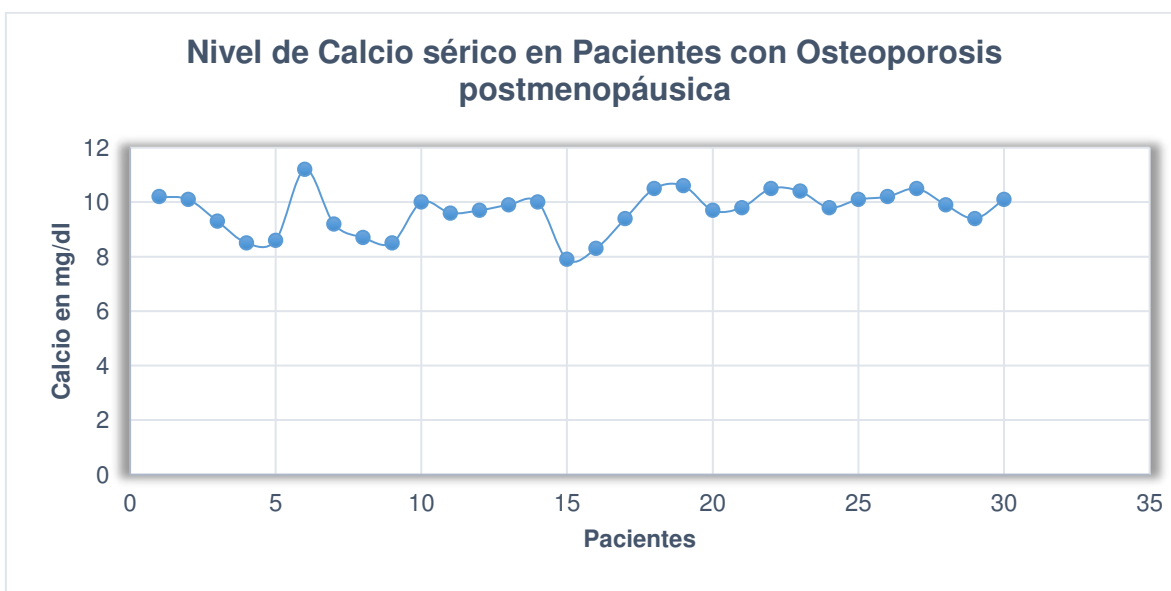
(Fig. 17). Gráfica con respecto al diagnóstico de diabetes mellitus 2 y de hipotiroidismo de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes

## COMPORTAMIENTO CLINICO Y BIOQUÍMICO

### Calcio

Evaluando los niveles de calcio sérico, todas las pacientes estudiadas desconocían o negaban saber sus niveles de calcio sérico en la consulta inicial, por lo que se investigó la muestra inicial de calcio sérico. Y utilizando los criterios de hipocalcemia e hipercalcemia se definía dentro de parámetros normales los rangos entre (8.5-10.2 mg/dl) El promedio se situó entre 10 mg/dl, y solamente un paciente se encontró un caso con el diagnóstico de hipocalcemia, así mismo se detectaron 6 pacientes con diagnóstico de Hipercalcemia basal.

Al analizar la presencia de hipercalcemia y/o hipocalcemia, se puede inferir que el metabolismo del calcio se ve influenciado por estar en reposo por mucho tiempo, estar postrado por tiempo prolongado, el calcio en la dieta, así como en la ingesta farmacológica del mismo, en patologías del intestino, renales, y por la patología de base misma, motivo por el cual el grupo de edad de las pacientes, se encuentra ubicado en etapas de la vida en las cuales la mayoría presenta alguna de estas condiciones; detonantes de las alteraciones del calcio.



(Fig. 18). Gráfica con respecto a la cifra sérica de calcio basal de las pacientes en estudio. Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

## Fosforo

Evaluando los niveles de fósforo sérico, todas las pacientes estudiadas al igual desconocían o negaban saber sus niveles de fósforo sérico en la consulta inicial, por lo que se investigó la muestra inicial de fósforo sérico. Y utilizando los criterios de hipofosfatemia e hiperfosfatemia se definía dentro de parámetros normales los rangos entre (3.5-5.5 mg/dl) El promedio se situó entre 4 mg/dl, y solamente un paciente se encontró con el diagnóstico de hiperfosfatemia, así mismo se detectaron 6 pacientes con diagnóstico de hipofosfatemia basal. Al igual que en el metabolismo del calcio, ese ion se ve alterado por comorbilidades y patologías semejantes, por lo que la alteración de alguno de los dos (calcio/fósforo), puede influenciar las concentraciones de los mismos.

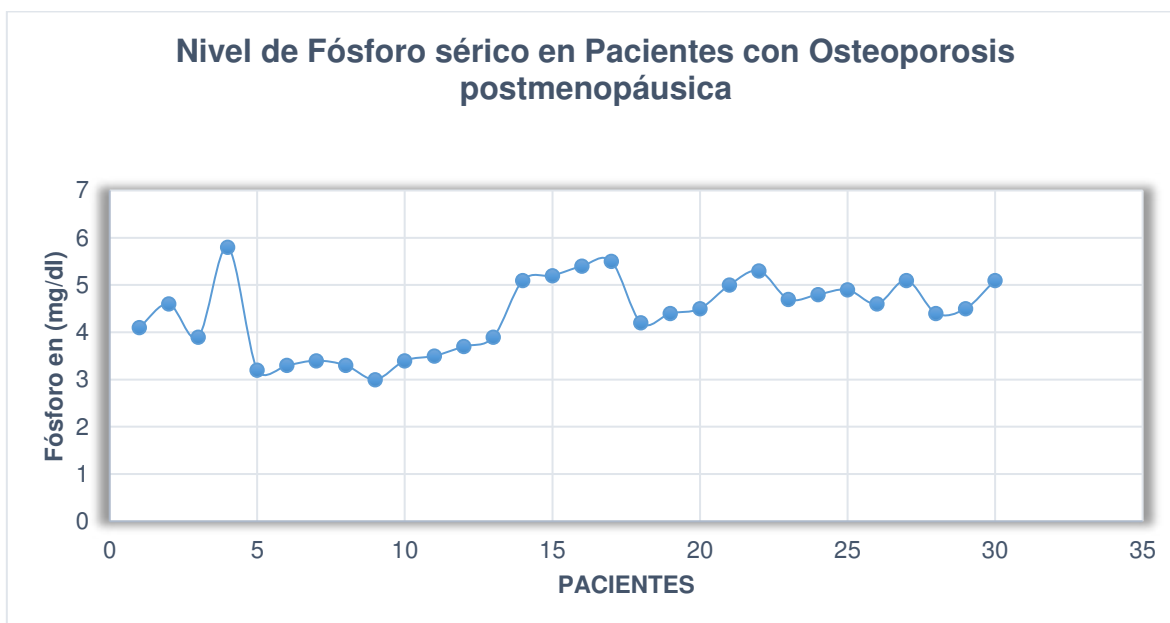
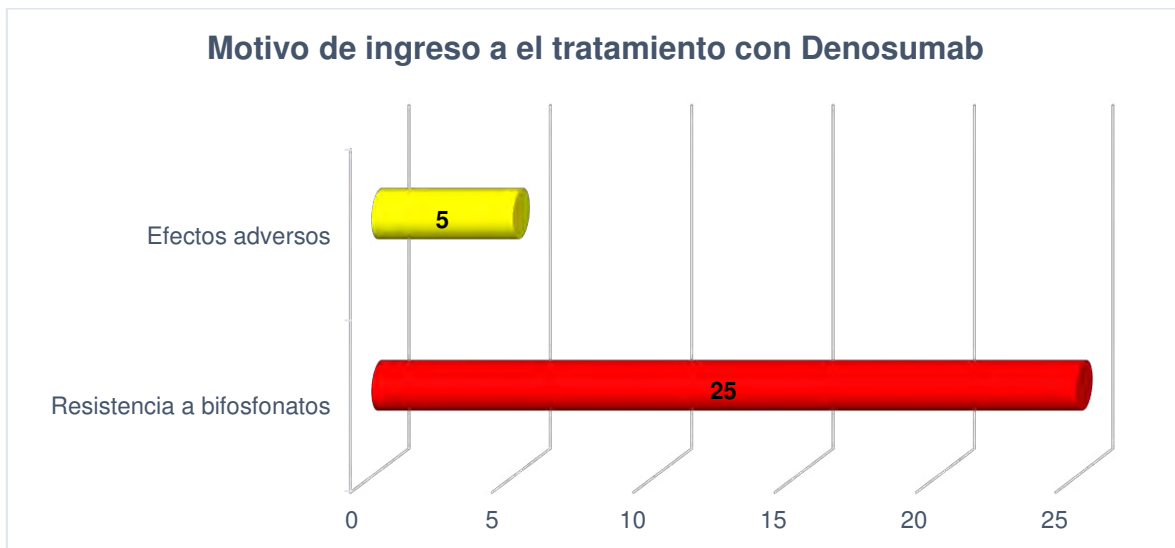


Fig. 19). Gráfica con respecto a la cifra sérica de calcio basal de las pacientes en estudio.  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

Es imperativo conocer el motivo por el cual nuestro grupo de estudio ingresó al tratamiento con Denosumab, ya que no en el 100% de los casos se asocia con

resistencia a los Bifosfonatos, como en este caso en el cual del 100%, 25 pacientes presentaban resistencia a los Bifosfonatos y solo 5 pacientes la presencia de efectos adversos, dentro de los más importantes son, intolerancia gástrica, Osteonecrosis mandibular.



(Fig. 20). Gráfica con respecto a presencia de efectos adversos de resistencia a los Bifosfonatos de las pacientes en estudio.

Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

TABLA 1

	OR (IC 95%)	P
<b>Fémur</b> 12 meses	<b>-1.76 (-2.04—1.52)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Lumbar</b> 12 meses	<b>-2.72 (-3.03—2.53)</b>	<b>&lt;0.001</b>

(Tabla 1). Tabla con la presencia de los promedios de IC, y la presencia de significancia estadística (<0.001)  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

TABLA 2

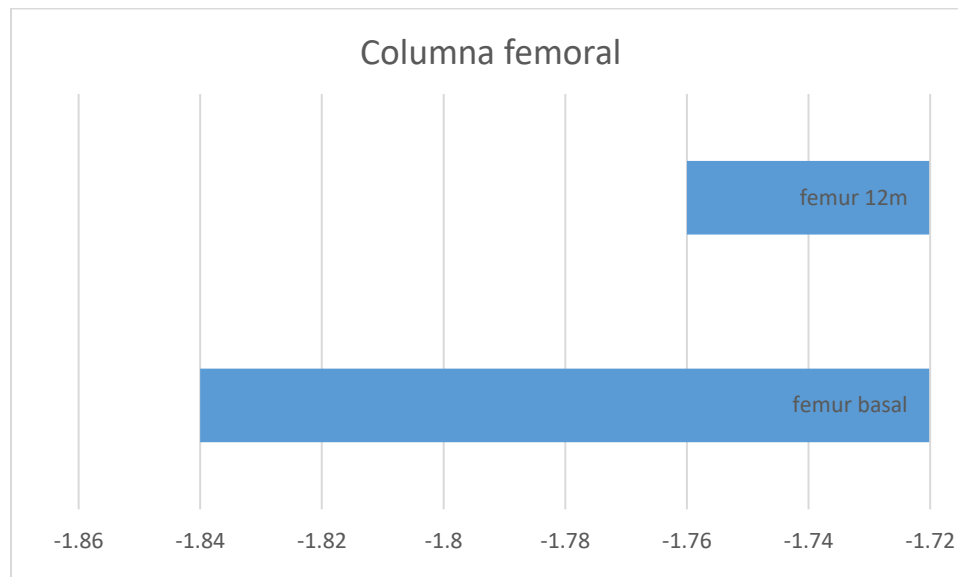
<b>OSTEOPOROSIS POR GRUPOS DE EDAD.</b>		
<b>41-50 AÑOS</b>	<b>51-60 AÑOS</b>	<b>&gt;60 AÑOS</b>
<b>1</b>	<b>14</b>	<b>15</b>

(Tabla 2). Tabla con la presencia de los grupos de edad  
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

## FEMUR

Con respecto al análisis estadístico de la mejoría del T score con la aplicación del anticuerpo monoclonal “Denosumab”, se obtuvo una mejoría con respecto a los valores iniciales, mismos que se reportan a los 12 meses de  $-1.76 \pm 0.77$ , mientras Obteniéndose en el análisis multivariado significancia estadística ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1.)

Comparación de FEMUR	-1.76	-2.04	-1.52 < 0.001
----------------------	-------	-------	---------------



(Fig. 21). Gráfica con respecto a los cambios en la densidad mineral ósea del hueso femoral, expresada en desviación estándar de los pacientes en estudio.

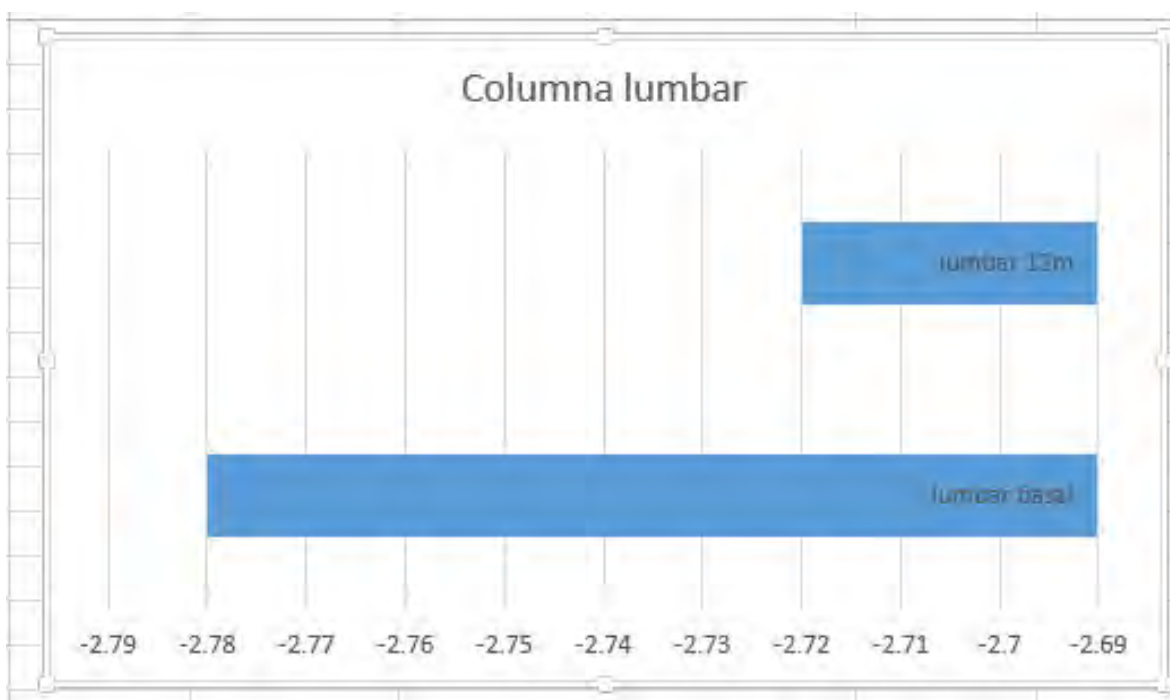
Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.



## COLUMNA LUMBAR

Con respecto al análisis estadístico de la mejoría del T score con la aplicación del anticuerpo monoclonal “Denosumab”, se obtuvo una mejoría con respecto a los valores iniciales, mismos que se reportan con una media de  $-2.72 \pm 0.54$  a los doce meses . Obteniéndose en el análisis multivariado significancia estadística ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1.)

		IC MENOR	IC MAYOR	p
comparación de LUMBAR	-2.72	-3.03	-2.53	< 0.001



(Fig. 21). Gráfica con respecto a los cambios en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, expresada en desviación estándar de los pacientes en estudio.

Fuente: Archivo clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra a conveniencia de 30 pacientes.

## DISCUSION

Hoy en día en nuestro país casi no existe investigación con respecto a estudios en postmenopausia, y los cuales son de capital importancia, realizarse más y mejor realizados, ya que nuestra población es una mezcla de genes, en el cual a pesar de realizarse estudios en naciones con gran potencial económico y en ciencia no se pudiera lograr transpolar esos resultados de estudios de una forma sustancial hacia la población de México así mismo el aumento progresivo de la esperanza de vida con el paso del tiempo continúa en ascenso y con ello la presencia de comorbilidades que requieren nuestro especial interés. El climaterio se acompaña de una serie de problemas no solo emocionales, si no también metabólicos, como hipertensión, obesidad, dislipidemias, aumento del riesgo cardiovascular, y una pérdida importante de la densidad mineral ósea, la cual trae consigo la pérdida de la calidad de vida y un aumento exponencial de la posibilidad de presentar una fractura patológica o por fragilidad, la cual conlleva a un deterioro funcional, cognitivo e incluso la pérdida de la vida.

Estos trastornos metabólicos originan graves problemas de salud pública, no sólo en México, sino también en otros países, pues aumentan la mortalidad cuando se asocian dos o más trastornos, pero si se diagnostican y tratan oportunamente, estos riesgos disminuyen.

La osteoporosis se define como la pérdida de la densidad mineral ósea (DO), cuantificada a través de la densitometría ósea (DEXA), en los parámetros de -2.5 desviación estándar hacia abajo. La postmenopausia está implicada en la génesis de la osteoporosis por la disminución o pérdida de la (DO),

Aunado a esto, el hecho de que los pacientes cuenten con el cofactor como sedentarismo, tabaquismo y pertenecer al género femenino, aumentan las posibilidades de padecer esta patología.

. En la mayor parte de los expedientes no contaban con la herramienta online FRAX, con lo cual se sugiere la mayor realización de esta herramienta, la cual es gratuita y se encuentra al alcance de todos, ya que con el hecho de tener un riesgo calculado a 10 años, se nos brinda la oportunidad de realizar o no realizar alguna intervención diagnóstica y/o terapéutica.

Así mismo a través de la investigación en los expedientes clínicos en ningún paciente se encontró efecto adverso (Osteonecrosis mandibular). Al igual no contamos con una investigación con respecto a pacientes que pudieran presentar efecto adverso como inmunosupresión, infecciones sobre agregadas, sería al igual importante investigar a través de marcadores de infección tales como VSG, PCR, interleucinas, cultivos, uro cultivo, hemocultivo, por lo que se invitaría a la investigación precisa.

En nuestro estudio, observamos una mejoría progresiva en los niveles promedios del t-score, esto gracias al aporte semestral del Denosumab, se observa una mejoría promedio del t-score del hueso femoral, con la presencia de -1.84 (basal) y al final de 12 meses posterior al tratamiento de -1.76 en el cual se observa el paso de mejoría de la osteopenia de 0.08 DE.

Se observa una mejoría del promedio del t-score del hueso de columna lumbar con la presencia de -2.78 (basal), y al final de 12 meses de tratamiento de -2.72, en el cual al igual se observa la mejoría de 0.06 DE.

Como hallazgo importante existe mayor mejoría en la densidad mineral ósea del hueso femoral.

Con esto, se observa y corrobora que la terapia a base de Denosumab, en pacientes postmenopáusicas, mejora su calidad de vida, y en definitiva mejora la densidad mineral ósea cuantificado a través de la medición de las desviaciones estándar del t-score en hueso de columna lumbar y cuello femoral.

Si a esto le agregamos modificaciones en el estilo de vida, mejoría de la dieta; tendremos mujeres mayores sanas, que tendrán un envejecimiento saludable.

En este estudio se trabajó únicamente en la postmenopausia para la indicación del Denosumab, sin embargo a posteriori, no se descarta la indicación del anticuerpo monoclonal en otras circunstancias, principalmente en la osteopenia y con ello evitar su paso a osteoporosis postmenopáusica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). Dr. Luigi Gabrielli., Dr. J.A. Rodríguez, Osteoporosis (2010), (1-2).
  
- (2). Javier García., Édgar Arturo Guerrero., Alexandra Terront, José Fernando Molina., Carlos Pérez., María José Jannauto., Gustavo Pineda., Javier Pérez., Bernardo Páez., Monique Chalem, Costs of fractures in women with osteoporosis, Acta Med Colomb Vol. 39 N° 1 (2014); (47-9).
  
- (3) Google.com (Internet). México (actualizado Noviembre 2012; citado 10 Febrero 2018) International Osteoporosis Foundation, Disponible en [https://www.iofbonehealth.org/.../PDFs/.../2012-Latin\\_America\\_Audit-Mexico-ES\\_0](https://www.iofbonehealth.org/.../PDFs/.../2012-Latin_America_Audit-Mexico-ES_0)
  
- (4) Harold N Rosen, MD, Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis, UpToDate, Literature review current through: Mar 2018. This topic last updated: Dec 13, 2017.
  
- (5) Bryan Haugen, MD James V. Hennessey, MD Leonard Wartofsky, MD, Bifosfonatos para la osteoporosis: Beneficios y riesgos, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 96, Issue 9, 1 September 2011, Pagina 28.
  
- (6) Iñigo Aizpurua, Maite Álvarez, Ainara Echeto, consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la Capv, (2015). (5-8)
  
- (7) Jordi Fiter Aresté., Presente y futuro de los Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la osteoporosis, Reumatol Clin. 2011;7 (S2):S8–S12.

(8) Emma D. Deeks, Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis, *Drugs Aging* (2018) 35:163–173.

(9) C.-H. Wu<sup>1</sup> & I.-J. Kao<sup>2</sup> & W.-C. Hung<sup>3</sup> & S.-C. Lin<sup>4</sup> & H.-C. Liu<sup>2</sup> & M.-H. Hsieh<sup>5</sup> & S. Bagga<sup>6</sup> & M. Achra<sup>6</sup> & T.-T. Cheng<sup>7</sup> & R.-

S. Yang<sup>8</sup>, Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature, *International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation* 2018, página,(1-4)

(10) Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Joel Somera Iturbide, Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México, *Ginecol Obstet Mex* 2008;76 (5):261-6.

(11) Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2009 (7-10).

(12) Alfredo Domingo Vázquez Vera, Alejandro Bello González, Eduardo Alberto Caballero Quirarte, Control de daños en fracturas de huesos largos y pelvis en el Centro de Trauma Cruz Roja Mexicana, *Acta Ortopédica Mexicana* 2008; 22(1):

(13) Dr. Luigi Gabrielli., Dr. J.A. Rodríguez, *Osteoporosis* (2010), (1-2).

(14) Dr. Eugene McCloskey, Identificando personas con riesgo elevado de fractura, *Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)*, (2-16).

- (15) Elsa Calleja-Quevedoi, Cecilia Montaña-Arvizui, Ana Chávez-Sánchez, Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusia. Aspectos clínicos y perspectivas de tratamientos, (2-10).
- (16) Guyton-Hall, Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes, En: Arthur C. Guyton, Tratado de fisiología médica, Philadelphia Pensilvania USA, McGraw-Hill Interamericana, 2001, p. (1081-99)
- (17). M. A. Vidal<sup>1</sup>, C. Medina<sup>2</sup> y L. M. Torres<sup>1</sup>, Seguridad de los Bifosfonatos, (2011), Rev. Soc. Esp. Dolor, 18: (43-55).
- (18) Luis Pérez Edo, La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab, Semin Fund Esp Reumatol. 2011;12(1):27–30
- (19) Ian R Reid,<sup>1</sup> Paul D Miller,<sup>2</sup> Jacques P Brown,<sup>3</sup> David L Kendler,<sup>4</sup> Astrid Fahrleitner-Pammer,<sup>5</sup> Ivo Valter,<sup>6</sup> Katre Maasalu,<sup>7</sup> Michael A Bolognese, Effects of Denosumab on Bone Histomorphometry, The FREEDOM and STAND Studies, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 10, October 2010, pp 2256–2265
- (20) Paige Morizio, PharmD Candidate, Denosumab: A Unique Perspective on Adherence and Cost-effectiveness Compared With Oral Bisphosphonates in Osteoporosis Patients, Annals of Pharmacotherapy (2018), (1-11).

