



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE
POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN.

**“RELACIÓN ENTRE EL REPORTE DENSITOMÉTRICO Y LOS
NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES
TRATADAS CON BIFOSFONATOS EN EL SERVICIO DE
GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

Presenta:

Alejandro Morales López

Directora:

M. C. Teresita Romero Ogawa

Co-directora:

DC. Irene Aurora Espinosa De Santillana

Puebla, Puebla. Noviembre, 2018.

AGRADECIMIENTOS

- Dra. Irma Zamora Gines. Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación. Por la gran oportunidad para realizar esta Maestría pero además por su guía, apoyo y enseñanza para concluir la.

- Dra. Teresita Romero Ogawa. Asesora de Tesis y de Maestría. Por su amor y dedicación a la investigación, así como su empeño para el continuo aprendizaje y vinculación de lo básico y lo clínico. Y a la Dra. Irene Espinosa con su paciencia y gran enseñanza en la investigación.

- A todos y cada uno de mis maestros. Todos sabiendo que la generación del conocimiento de calidad es la base para poder ofrecer mejores cosas a nuestra sociedad. Por su comprensión, enseñanza, apoyo y guía. Muchas gracias.

- A las autoridades del Hospital Universitario de Puebla, de la Facultad de Medicina y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Por la oportunidad para poder realizar la Maestría.

-A mis compañeros y amigos de Maestría que con su calidad humana y ganas de aprender y mejorar diariamente me enseñaron a seguir su ejemplo.

DEDICATORIAS

-A mi esposa, Lirio, compañera de vida, que es el sostén de mi familia, y quien le da equilibrio a la mía.

-A mis hijos, Andrea y Alex, quienes son mi motor, y la motivación de todos mis logros.

-A mis padres, mi ejemplo de vida y agradeciéndoles siempre su amor y enseñanza.

RESUMEN

Antecedentes. La osteoporosis es una enfermedad esquelética crónica y progresiva que conlleva al riesgo de fracturas y el aumento de morbimortalidad sobre todo en el adulto mayor. La mejor manera de realizar el diagnóstico de dicha enfermedad es a través de la Densitometría Ósea Central (DMO) a través de desviaciones estándar con respecto al valor de pico de masa ósea (T score). El grupo de medicamentos más utilizado a nivel mundial son los bifosfonatos los cuales son inhibidores de la resorción ósea al disminuir la frecuencia de activación de los osteoclastos, al reducir la profundidad de la resorción por el osteoclasto, o por ambos. Se han reportado efectos secundarios de este grupo de medicamentos como son problemas gastrointestinales, necrosis osteomandibular y microtraumatismos a nivel de la cabeza del fémur con su uso prolongado. Y se han encontrado estudios controversiales con respecto a que de acuerdo a los niveles de vitamina D intervienen en el adecuado beneficio de estos fármacos.

Objetivo. Analizar la relación entre el reporte densitométrico y los niveles de vitamina D en las mujeres tratadas con bifosfonatos.

Metodología. Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, homodémico en el cual fueron 85 pacientes tratadas con bifosfonatos y se formaron dos grupos, uno de 40 mujeres con suficiencia de vitamina D (≥ 30 ng/ml) y otro con 45 con insuficiencia/deficiencia (< 30 ng/ml), y se analizó el beneficio de los bifosfonatos para tratar la osteoporosis en ambos grupos.

Resultados y conclusiones. Se estudiaron a 85 mujeres postmenopáusicas. Dentro de las características socio-demográficas de la población se encontró como media de edad de 64.20 ± 5.03 , con una media de índice de masa corporal de 25.85 ± 3.54 . Donde el mayor porcentaje está dentro de los rangos de normalidad con un 47.1%, seguido de sobrepeso con un 44.7% y por último la obesidad con 8.2%, sin encontrar mujeres con índice de masa corporal bajo. Con un porcentaje de práctica de ejercicio de 35.3% y de tabaquismo de 23.5%. Dentro del estado civil el mayor porcentaje de pacientes fueron casadas con

55.3%, seguido de viudas 25.9%, unión libre 9.4%, divorciadas 8.2% y por último las solteras con 1.2%. Y en la variable número de hijos el 54.1% tuvieron 2 hijos o menos, mientras que el 45.9% tuvieron más de dos hijos. En el cuadro y gráfica de Spearman NO se encontró correlación con un coeficiente de correlación de **.185**, y NO hay significancia con una **p=0.090**. Casi el 90% de pacientes, tomando en cuenta ambos grupos, no contaban con mediciones de vitamina D. Y el promedio de uso de los bifosfonatos fue de casi 19 meses.

Palabras clave: Bifosfonatos, reporte densitométrico, vitamina D.

INDICE

Capítulo 1 Antecedentes	1
1.1 Antecedentes Generales	1
Osteoporosis y Fracturas	1
Densitometría Ósea	3
Bifosfonatos.....	4
Vitamina D	7
1.2 Antecedentes Específicos	9
Bifosfonatos y Vitamina D	9
Capítulo 2 Marco metodológico.....	10
2.1 Justificación	10
2.2 Planteamiento del Problema	11
2.3 Objetivos	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos.....	12
2.4 Metodología	12
Marco Muestral	12
Criterios de Selección	13
Criterios de Inclusión.	13
Criterios de Exclusión.	13

Criterios de Eliminación.....	13
Definición de Variables.....	13
Estrategia de trabajo.....	14
Análisis Estadístico.....	15
Capítulo 3 Análisis de Datos.....	15
3.1 Resultados.....	15
3.2 Conclusiones.....	22
3.3 Discusión.....	24
3.4 Perspectivas.....	25
Bibliografía.....	26
Anexo 1.....	¡Error! Marcador no definido.
Consentimiento Informado.....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 2.....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 3.....	¡Error! Marcador no definido.

Lista de cuadros

NUMERO	TITULO	PAGINA
Cuadro 1.	Valores descriptivos de la población estudio.	16
Cuadro 2.	Datos demográficos en la población de estudio.	16-17
Cuadro 3.	Valores de datos en los grupos de estudio.	18-19
Cuadro 4.	Frecuencia de datos demográficos en los grupos de estudio.	19-20
Cuadro 5.	Correlación de niveles de vitamina D y valores de densitometrías	20
Cuadro 6.	Características generales según niveles de vitamina D.	21

Lista de figuras

NUMERO	TITULO	PAGINA
Figura 1.	Selección de la muestra	15
Figura 2.	Niveles de vitamina D en población de estudio	18

Lista de abreviaturas

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
BUAP	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
DMO	Densidad Mineral Ósea
DE	Desviaciones Estándar
FDA	Federal and Drug Administration
HUP	Hospital Universitario de Puebla
OMS	Organización Mundial de la Salud
PTH	Hormona Paratiroidea

Capítulo 1 Antecedentes

1.1 Antecedentes Generales

Osteoporosis y Fracturas

La osteoporosis es una enfermedad esquelética crónica y progresiva, caracterizada por masa ósea baja con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, disminución de la fortaleza del hueso, fragilidad ósea y consecuente incremento del riesgo de fractura (1). También ha sido definida desde el punto de vista operacional; con base en la densidad mineral ósea (DMO), de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, la cual clasifica como osteoporosis en una densitometría central, a la DMO que se encuentra 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor promedio para mujeres sanas jóvenes (Score T menor o igual a 2.5 DE). Es catalogada como una enfermedad sistémica, metabólica y multifactorial (2).

El hueso es un órgano muy activo, el cual se encuentra en un proceso continuo que supone una resorción (actividad osteoclástica) y formación (actividad osteoblástica) constante, llamado remodelado óseo. El envejecimiento y la carencia de estrógenos, durante la menopausia (periodo en que tiene lugar el cese permanente de la menstruación tras la desaparición de la actividad ovárica), originan una actividad osteoclástica excesiva. Se ha calculado que la mediana de edad de la menopausia se encuentra entre los 50 y 52 años (1).

La osteoporosis ha sido reconocida como una enfermedad bien caracterizada que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo y causa más de 8.9 millones de fracturas anualmente, de las cuales más de 4.5 millones suceden en América y Europa, por lo que es un verdadero problema de salud pública en el mundo (3).

En Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Japón afecta a más de 75 millones de personas; está relacionada con 8.9 millones de fracturas anuales a nivel

mundial. Según cifras de estudios internacionales, afecta del 2 al 6% de mujeres mayores de 50 años; y en mujeres mayores de 80 años aumenta; del 25 al 50%. En México, se ha reportado una prevalencia de 16% en mayores de 50 años (4).

México se encuentra en un proceso de transición epidemiológica; donde se observa un crecimiento importante en la población de 65 años o más, junto con un incremento sustancial en la esperanza de vida; que se ha incrementado en casi 39 años en promedio durante las últimas siete décadas. La población de 50 años o más, actualmente es de 19 millones de individuos y se incrementará a 55 millones para el año 2050 (5).

En el año 2014 la prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar y en el fémur en los mexicanos mayores de 50 años fue del 16% para las mujeres y del 9% para los hombres. La masa ósea baja (osteopenia) en la columna lumbar, se reportó en 42% de las mujeres y 30% de los hombres, y la del fémur en 43% para mujeres y 38% para hombres (6).

La consecuencia más común; es la fractura por fragilidad, que se define como solución de continuidad ante un trauma mínimo o moderado, o por compresión a nivel vertebral, en hombres y mujeres mayores de 50 años. Las fracturas con mayor prevalencia son: vertebrales, de antebrazo y de la cadera. Las de antebrazo se presentan en la década de los 50 años, con poco impacto en la morbilidad. Las fracturas vertebrales se presentan más tardíamente, éstas son causa de mayor morbilidad, ya que puede haber dolor y deformidad; las de cadera se presentan en individuos mayores, alrededor de los 80 años y son causa importante de morbimortalidad que llevan a discapacidad parcial o permanente (7).

El riesgo posterior de fracturas por osteoporosis dependerá de la masa ósea en el momento de la menopausia y de la velocidad de pérdida ósea después de ésta. Aunque la masa ósea máxima se encuentra influida por la herencia y los factores endócrinos, hay una ventana de oportunidad para adquirir masa ósea: durante la adolescencia; de los 11 a los 18 años (6 a 7 años aproximadamente), que resulta en un margen relativamente estrecho (8).

Las fumadoras, tienen un riesgo mayor de fractura de cadera, mientras que el hombre fumador, un riesgo mayor de fractura del trocánter. El riesgo disminuye

cuando se suspende el tabaquismo y se reduce significativamente posterior a 10 años de abstinencia (9).

Los estrógenos ejercen una inhibición tónica del remodelado óseo, que mantiene un equilibrio entre la actividad osteoclástica y osteoblástica; en ausencia de estrógenos; predomina la actividad osteoclástica, lo que origina resorción ósea. El mecanismo de acción exacto de la protección de los huesos por los esteroides sexuales aún es desconocido; sin embargo, las evidencias cada vez mayores, indican la existencia de interacciones complejas a nivel molecular, con una vía relacionada con la transcripción genómica por receptores hormonales y una vía no genómica que inhibe la apoptosis (10).

Para el adecuado diagnóstico de la osteoporosis se cuenta con la densitometría o medición de la densidad ósea, y que muestra de forma objetiva el contenido mineral de la trama ósea expresada en términos de densidad mineral ósea (DMO). La técnica más extendida es la absorciometría de doble energía de rayos X, DXA, especialmente en los densitómetros que analizan cadera y columna (11).

Densitometría Ósea

En todas las técnicas de densitometría se utilizan la puntuación T y la puntuación Z. La T (T-score) supone la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio máximo que se alcanza en el momento de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea). Los valores de la población de referencia muestran una dispersión natural, de la que toma su magnitud mediante la determinación de la desviación estándar (DE) (12).

La puntuación T es la diferencia en número de DE con respecto al valor del pico de masa ósea. Esta puntuación permite, según criterios aceptados de la Organización Mundial de la Salud: 1) afirmar o descartar la presencia de la enfermedad, en este caso osteopenia u osteoporosis, y 2) graduar la severidad de la desmineralización analizando el riesgo de fractura regional y general (13).

La Z (z-score) es la comparación con respecto al valor medio de la población de similar sexo y edad que la paciente. Y ambos utilizan como unidad la desviación estándar del pico de masa ósea de la población de referencia (13).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos semejantes al pirofosfato en los que se ha realizado el cambio de un átomo de oxígeno por uno de carbono. Son inhibidores de resorción ósea al disminuir la frecuencia de activación de los osteoclastos, al reducir la profundidad de la resorción por el osteoclasto, o por ambas cosas (14).

Se clasifican en primera generación (etidronato), segunda (alendronato, ibandronato, pamidronato) o tercera (risedronato, zolendrónico), según el grupo químico que tengan asociado (15).

Los bifosfonatos ejercen su acción terapéutica mediante la reducción de la resorción ósea, lo que permite una disminución en el remodelado óseo que mejora las estructuras y las propiedades del hueso, lo cual, disminuye el riesgo de fracturas (16).

Desde que el primer medicamento de esta familia fue autorizado en 1995 por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis, más de 200 millones de prescripciones alrededor del mundo son de bifosfonatos. La bibliografía médica contiene múltiples reportes sobre la eficacia de los bifosfonatos para reducir el riesgo de fracturas (17).

Los bifosfonatos se emplean para prevenir la pérdida ósea, al estimular la apoptosis de los osteoclastos e inhibir la resorción ósea. Se unen al mineral óseo, en el que permanecen durante muchos años, y hacen que el hueso sea menos sensible a la acción osteoclástica. La primera generación de bifosfonatos también inhibía la mineralización ósea y, por consiguiente, era necesario un tratamiento intermitente. La segunda generación; permite la formación de hueso a la vez que inhibe la resorción ósea y posibilita el empleo de un tratamiento continuo en lugar de tratamientos intermitentes (18,19).

La vía de administración más común de los bifosfonatos es por vía oral y deben tomarse en ayunas, sólo con un vaso de agua, ningún otro líquido, por lo

menos 30 minutos antes de ingerir cualquier alimento o bebida, para que la absorción sea la adecuada. Este hecho puede ocasionar lesiones esofágicas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas con hemorragia (20).

El mecanismo de las reacciones digestivas consiste en una interferencia en el proceso de cicatrización normal que repara los traumatismos asociados a la alimentación. En caso de una exposición menos frecuente, se permite que esta cicatrización evolucione sin obstáculos. La administración periódica con una eficacia ósea equivalente es posible debido a la elevada afinidad de los bifosfonatos por el hueso. Por tanto, la administración semanal de alendronato y risedronato, reduce los efectos secundarios y ocasiona un incremento similar de la densidad ósea en comparación con un régimen diario. En mujeres posmenopáusicas se redujo el riesgo de fracturas posteriores en un 30% y de fracturas vertebrales en un 50% al cabo de 3-4 años de tratamiento (21,22).

En los últimos años, se han descrito múltiples series de casos de fracturas atípicas femorales en mujeres que han recibido tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. Los primeros casos fueron publicados en el año 2005; donde las describían como atípicas por el tipo de patrón (microfracturas a nivel del trocánter) que presentaron. Desde entonces, y dado el gran interés y alarma que ha generado este tipo de fracturas, se han descrito series de hasta 141 casos con criterios radiológicos de fractura atípica (23,24).

También se ha reportado la posibilidad de que un exceso en la disminución de la resorción del hueso y de su capacidad de remodelación durante un periodo de tiempo prolongado, produciría una acumulación de microtraumatismos, que no habrían logrado resolverse satisfactoriamente y que se traducirían en un aumento de la fragilidad ósea, que se traduzca en fracturas atípicas por estrés diafisiarias y subtrocantéreas de fémur, sin traumatismo previo desencadenante (25).

En 2013, Franseschetti P y cols. (42) estudiaron a 68 pacientes postmenopáusicas tratadas con bifosfonatos para la osteoporosis y con fracturas de la cabeza del fémur. El citado estudio fue observacional, con un análisis retrolectivo en mujeres mayores de 50 años, y el cual reportó una posible relación entre el uso de los bifosfonatos y la presencia de microfracturas en el hueso; con extensión a

través del tiempo, debido a la alteración en las propiedades de remodelación de la matriz ósea (26).

Recientemente en 2014 Iwata, K. y cols. (43) así como en 2016 Higgins, M. y cols (44) en estudios de revisión de series de casos, encontraron múltiples reportes sobre fracturas atípicas femorales con el uso prolongado de bifosfonatos. En este tipo de fracturas, se reportó microdaño por inhibición constante del recambio óseo, lo que resulta en microfracturas en la cabeza del fémur, uni o bilaterales, posteriores a traumatismos mínimos (27,28)

Los bifosfonatos, especialmente los aminobifosfonatos, como el alendronato, son antirresortivos potentes (inhiben al osteoclasto y aumentan su apoptosis) por lo que frenan de forma intensa y sostenida, los marcadores de resorción, a la vez que aumentan de forma significativa la densidad mineral ósea, inclusive posteriormente a la suspensión del tratamiento. Los estudios preclínicos y experimentales han demostrado que después de su absorción, los bifosfonatos son depositados en el hueso o eliminados rápidamente por la orina, con mínima acumulación en tejidos no calcificados. En el caso del alendronato, tras dosis única; el 50% del fármaco queda retenido en el esqueleto en la primera semana de tratamiento, mientras que el otro 50% va a ser excretado por la orina. Posteriormente la retención es mucho más lenta y progresiva, de manera que en el sexto mes de tratamiento se alcanza una retención esquelética del 67%. Simultáneamente la eliminación renal también es lenta y progresiva, de manera que después de varios años, aún va eliminándose el fármaco, estimándose una vida media terminal de más de 10 años (29,30).

Después de su fijación en la hidroxiapatita del hueso y de efectuar su efecto antirresortivo, como consecuencia de la osteoformación, el alendronato queda incrustado en la matriz ósea, y permanece allí un tiempo probablemente inactivo. Sin embargo, a consecuencia de la resorción ósea, parte del alendronato incrustado en el hueso con alto recambio óseo, vuelve a liberarse para volver a ser activo y continuar su efecto antirresortivo (31,32).

Vitamina D

El aumento de la eficiencia de la absorción de calcio, probablemente secundario al incremento inducido por los estrógenos de la disponibilidad de la vitamina D y una función directa de los receptores de estrógenos en los osteoblastos, son factores probablemente importantes. Muchos factores de crecimiento y citocinas dependientes de los estrógenos intervienen en el remodelado óseo (33).

En la actualidad se conoce la importancia de la vitamina D en múltiples condiciones ginecológicas y reproductivas. Hay una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D, especialmente en el adulto mayor, inclusive en aquellos que están en tratamiento por osteoporosis. Bajos niveles de vitamina D implica más riesgo de fracturas, y este riesgo se puede reducir con la adecuada suplementación de vitamina D (34).

La vitamina D es una hormona cuya función es regular la homeostasis cálcica, se almacena fundamentalmente en los depósitos grasos del organismo. Tiene un doble origen en el ser humano: 1) piel, que produce la prehormona colecalciferol o vitamina D₃ por acción de la luz solar; 2) dieta, con la que la vitamina D se incorpora en dos formas: ergocalciferol (vitamina D₂) con vegetales y cereales, y colecalciferol (vitamina D₃) a partir de alimentos de origen animal, hígado de pescados y lácteos (35).

Una vez que la vitamina D₃ penetra en la circulación, se metaboliza por paso hepático a 25-OH-vitamina D₃, que es la forma circulante principal de estos esteroides, y que carece de efectos metabólicos in vivo. La 25-OH-vi.D₃ es transformada en el riñón a 1,25-2OH-vitamina D₃ o calcitriol, que es el metabolito más activo (36).

La formación de los metabolitos activos, fundamentalmente el calcitriol, está estrechamente regulada por la hormona paratiroidea (PTH) (el aumento de esta hormona incrementa el calcitriol) y por la concentración circulante de fosfatos y de calcio (si bajan estos dos elementos aumenta la formación de calcitriol). La hidroxilación renal es inhibida por la calcitonina. La vitamina D ejerce un mecanismo de retroalimentación negativo, a su vez, sobre la secreción de PTH (37).

El receptor para vitamina D pertenece a la familia de los receptores intracitoplasmáticos esteroides, cuyas acciones hormonales son: 1) incremento de la absorción intestinal de calcio y fósforo por estimular la síntesis de proteína transportadora de calcio desde la luz intestinal hasta el plasma; 2) incremento de la resorción ósea en forma sinérgica con la PTH (regulación de esta acción aún no completamente dilucidada); 3) incremento de la reabsorción tubular renal de calcio y fósforo (38).

La cantidad de hueso en cualquier momento de la vida refleja el equilibrio entre las fuerzas osteoblástica y osteoclástica, influido por una multitud de elementos estimuladores e inhibidores en la formación de hueso (12). El envejecimiento y la carencia de estrógenos originan una actividad osteoclástica excesiva. Una disminución del aporte o absorción de calcio reduce la concentración sérica de calcio ionizado. Esto, estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) para movilizar el calcio del hueso por estimulación directa de la actividad osteoclástica. El incremento de PTH, también estimula la producción de vitamina D para que aumente la absorción intestinal de calcio. La carencia de estrógenos se asocia a una mayor sensibilidad del hueso a la PTH. Por lo tanto, para cualquier concentración de PTH (sea alta o baja) cuando hay carencia de estrógenos, se elimina más calcio del hueso, lo que eleva el calcio sérico, que a su vez disminuye la PTH, así como la vitamina D y la absorción intestinal de calcio (39).

Los estrógenos aumentan los receptores de vitamina D en los osteoblastos y éste, podría ser un método mediante el cual los estrógenos modulan la actividad de la vitamina D en el hueso. Por tanto, las acciones de los estrógenos representan principalmente efectos directos sobre el hueso y efectos importantes sobre el metabolismo de la vitamina D y el manejo renal e intestinal de calcio (10,40).

La insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son comunes en el adulto mayor, en especial en mujeres postmenopáusicas, no sólo en los grupos de alto riesgo, como lo son los que ya tienen antecedentes de fracturas de cadera, sino en estudios de mujeres postmenopáusicas. Los medicamentos que se han utilizado para disminuir el riesgo de fracturas, como los bifosfonatos, pueden ser no eficaces si los niveles de calcio no son correctos (40).

Se ha estimado que la prevalencia de deficiencia de vitamina D puede ser tan alta de hasta el 52%, su deficiencia puede elevar la hormona paratiroidea, incrementar el recambio óseo, y, si es muy severa, llevar a osteomalacia (41).

Por otro lado, aproximadamente el 5% de las mujeres que usan bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis, no logran incrementar la densidad mineral ósea a nivel lumbar sin suplemento de calcio y/o vitamina D. Sin embargo, los niveles mínimos requeridos de vitamina D para un óptimo incremento en la densidad mineral ósea, con el uso de bifosfonatos permanece incierto. Aunque hay algunos reportes de que el nivel mínimo requerido de vitamina D (25 hidroxivitamina D) en sangre es de 25 ng/ml para que el tratamiento con bifosfonatos sea efectivo (41).

1.2 Antecedentes Específicos

Bifosfonatos y Vitamina D

Ishijama, M. y cols. (42) realizaron un estudio comparativo para evaluar la eficacia del bifosfonato para aumentar la densidad mineral ósea en pacientes con suficiencia e insuficiencia de vitamina D; que estaban tratadas con alendronato 5 mg al día. Del total de pacientes, 18% tuvo suficiencia de vitamina D, y el resto (82%) cursó con deficiencia o insuficiencia. Encontraron que los niveles basales de vitamina D afectan el incremento de la densidad mineral ósea con el uso de bifosfonatos ($p=0.011$) y que el mínimo requerido de vitamina D para que se observe el beneficio de estos fármacos sobre la densidad mineral ósea, es de 25 ng/ml ($p=0.01$)

Del estudio de Intervención de fracturas multicéntrico de Antoniucci, E. y cols. (43) se tomaron datos de más de 1000 pacientes postmenopáusicas con historial de fracturas vertebrales tratadas con alendronato, para evaluar mediante densitometría ósea central, el beneficio del fármaco en el hueso; se compararon categorías según suficiencia o insuficiencias de vitamina D. Los autores encontraron que el 83% de las pacientes cursó con insuficiencia de vitamina D, 14% estuvo suficientes, y el 2% restante con deficiencia. El estudio señaló que no hay variación en la respuesta al tratamiento con alendronato entre las pacientes con insuficiencia

y las que tenían suficiencia de vitamina D, si se administran también complementos de vitamina D.

En 2012, Carmel A. S. y cols (44) estudiaron a 210 pacientes postmenopáusicas que utilizaron bifosfonatos por 18 meses o más y con densitometrías óseas central con la misma diferencia. El anterior, fue un estudio comparativo, con análisis de medias y desviaciones estándar entre los grupos; y concluyeron que pacientes con al menos 33ng/ml de vitamina D; tienen una respuesta favorable al tratamiento con bifosfonatos.

Capítulo 2 Marco metodológico

2.1 Justificación

Uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de osteoporosis a nivel mundial son los bifosfonatos, llamados antirresortivos.

Hay estudios múltiples sobre el uso y el beneficio de estos fármacos, entre los más controversiales, indican que su beneficio no es el mismo cuando los niveles de vitamina D no son adecuados.

El manejo de estos medicamentos implica un elevado costo a nivel institucional, adicionalmente, se sabe que tienen sus indicaciones precisas; con posibles complicaciones por el uso inadecuado de los mismos, y se pretende que al disminuir los efectos adversos haya más apego al tratamiento.

De octubre 2015 a septiembre 2016; se prescribió tratamiento antirresortivo a 392 mujeres derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla, 350 tratadas con alendronato y 42 con ácido zolendrónico en diferentes servicios, particularmente el servicio de Ginecología; con diferentes criterios diagnósticos y terapéuticos.

Por lo que se propone realizar esta investigación a las pacientes del servicio de Ginecología para evaluar el beneficio de la suficiencia de vitamina D en el control de la osteoporosis y la disminución del riesgo de fracturas por fragilidad y optimizar recursos económicos y de tiempo e implementar un algoritmo de decisiones clínico-terapéuticas en esta patología. Ya que se observó que al inicio del tratamiento,

prácticamente a ninguna de las pacientes se les determinó el nivel sérico de vitamina D; y, por ende, se desconoce la dosis necesaria para obtener una respuesta óptima.

2.2 Planteamiento del Problema

En México la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son comunes en el adulto mayor, en especial en las mujeres postmenopáusicas. Los medicamentos más utilizados a nivel mundial y en nuestro país que se han utilizado para disminuir el riesgo de fracturas son los bifosfonatos que pueden llevar el riesgo de efectos secundarios por el uso prolongado de estos medicamentos antirresortivos. Además de que lleva a un alto costo institucional por ser uno de los medicamentos más prescritos.

Para una adecuada respuesta al tratamiento, es necesario contar con niveles séricos adecuados de vitamina D, según múltiples estudios reportados en la bibliografía científica mundial; incluso en algunos estudios señalan controversia al respecto. Por lo anteriormente enunciado, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe relación entre el reporte densitométrico y los niveles séricos de vitamina D en mujeres tratadas con bifosfonatos en el servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Puebla?

2.3 Objetivos

Objetivo General

Analizar la relación entre el reporte densitométrico y los niveles de vitamina D en las mujeres tratadas con bifosfonatos.

Objetivos Específicos

- 1.- Comparar los niveles de vitamina D, de acuerdo a su normalidad/anormalidad en mujeres tratadas con bifosfonatos.
- 2.- Correlacionar los valores densitométricos y niveles de vitamina D en la población de estudio.

2.4 Metodología

El diseño del estudio fue comparativo, observacional, transversal, ambilectivo y homodémico. El estudio se llevó a cabo en pacientes derechohabientes de la consulta externa de Ginecología del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, que se encontraron bajo tratamiento con bifosfonatos y que aceptaron participar en el estudio, durante el periodo comprendido entre agosto 2016 a julio 2018.

Se contaron con los recursos propios del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, que es donde se realizó la investigación.

Marco Muestral

El diseño y tipo de muestreo fue no probabilístico. Se calculó el tamaño de la muestra mediante el coeficiente de correlación de Pearson para dos variables, con un planteamiento bilateral, una seguridad del 95% un poder estadístico del 80%. Y con un coeficiente de correlación de $r=0.3$, se obtiene:

$$n = \left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}}{1/2 \ln \left(1 + \frac{r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3 = \left(\frac{1.96 + 0.84}{1/2 \ln \frac{1+0.3}{1-0.3}} \right)^2 + 3 = 85$$

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión.

- Mujeres derechohabientes de cualquier edad que han sido tratadas con Bifosfonatos.
- Tener documentado al menos dos densitometrías óseas centrales.
- Determinación de niveles séricos de vitamina D.
- Que acepten participar voluntariamente en el estudio.

Criterios de Exclusión.

- Mujeres que son tratadas con esteroides
- Co-morbilidad endócrina que condicione la pérdida ósea en forma acelerada.
- Tener tratamiento con complementos de vitamina D.

Criterios de Eliminación.

- No completen los estudios programados.

Definición de Variables (Anexo 5)

Variables de estudio

- Densitometría
- Niveles de vitamina D

Variables descriptivas

- Estado civil
- Ocupación
- Actividad física

Variables de ajuste

- Edad

- IMC
- Edad de menopausia
- Tiempo de uso de bifosfonatos
- Tabaquismo
- Número de hijos

Estrategia de trabajo

- Etapa I. Identificación de la población

Se recabó la base de datos epidemiológicos del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con la finalidad de contar con el total de mujeres derechohabientes que acuden a la consulta externa de Ginecología que se encuentren en tratamiento con bifosfonatos.

- Etapa II. Caracterización de la población

Se verificó que los expedientes contaran con historia clínica (Anexo 6) completa, así como la indicación y el tiempo de uso de los bifosfonatos.

- Etapa III. Caracterización clínica de la población de estudio

Se corroboró que todas las pacientes contaran con los criterios de inclusión establecidos. Las mujeres que no contaban con todos los estudios fueron invitadas a participar en el proyecto, firmaron consentimiento informado (Anexo 7) y se les realizaron los estudios faltantes ya fuera toma de muestra sanguínea para obtener los niveles de vitamina D (Anexo 8) o la toma de densitometría (Anexo 9).

- Etapa IV. Análisis de resultados

Se determinó la relación del reporte densitométrico con los niveles séricos de vitamina D con el programa estadístico SPSSv23.

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos elaborada en SPSS versión 23. El análisis estadístico se llevó a cabo con el mismo paquete estadístico. Se reportó estadística descriptiva (media, desviación, frecuencias y porcentajes). Para establecer la correlación entre el reporte densitométrico y los niveles de vitamina D se utilizó la correlación de Spearman ya que la distribución es no gaussiana. Para las comparaciones entre dos grupos (normal/anormal de vitamina D) se usó la prueba estadística de T de student. Para la comparación entre los 3 grupos (suficiencia, deficiencia e insuficiencia de vitamina D), se utilizó la prueba de ANOVA; todas las anteriores pruebas con nivel estadístico significativo ≤ 0.05 .

Capítulo 3 Análisis de Datos

3.1 Resultados

Se identificaron un total de 392 pacientes con prescripción de bifosfonatos. De éstos 258 pacientes fueron mujeres. Y de acuerdo al tamaño de la muestra calculado 85 ingresaron al estudio con los criterios de inclusión establecidos (Fig. 1).

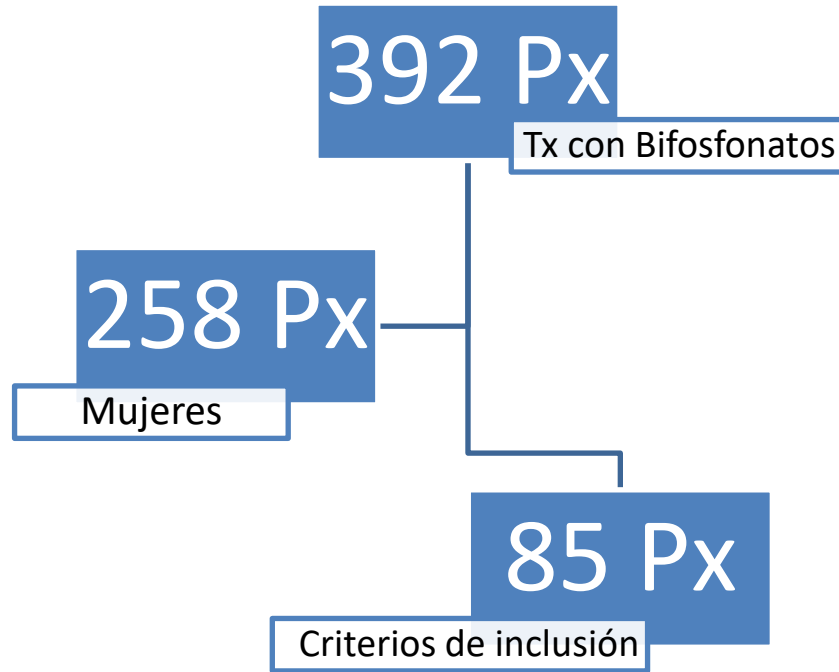


Fig. 1 Selección de la muestra

**Cuadro 1. Valores descriptivos de la población de estudio
(n=85)**

Edad (años)	64.20±5.03
Edad de menopausia (años)	50.38±1.55
IMC (kg/m ²)	25.86±3.54
Niveles de Vit. D (ng/ml)	28.01±8.15
1er Densitometría (D.E)	-3.07±0.444
2da Densitometría (D.E)	-3.02±0.491
Promedio de densitometría (D.E)	-3.04±0.459
Tiempo de uso de bifosf. (meses)	18.96±3.21

IMC, índice de masa corporal; Vit. D, vitamina D; bifosf, bifosfonatos; kg, kilogramo; m, metro; ng, nanogramo; ml, mililitro; D.E., desviación estándar.

Se puede observar en la descripción de la población que tenía alrededor de los 64 años, la mayoría padece de sobrepeso, la edad de la menopausia a los 50 años y el promedio de nivel de vitamina D fue 28. Así como se observa que el tiempo promedio del uso de bifosfonatos fue de casi 19 meses. (Cuadro 1).

Datos demográficos de la población de estudio se presenta en el cuadro 2. Donde se puede observar que la mayoría de las pacientes se encontraron en el grupo de insuficiencia de vitamina D; en cuanto al estado civil el que mayormente predominó fue casada y la ocupación fue ama de casa. Llama la atención que la mayoría de las pacientes no realizan actividad física, no fuman y solamente tienen uno o dos hijos.

**Cuadro 2. Datos demográficos en la población de estudio
(n=85)**

Niveles de Vit.D	Suficiencia	40 (47.1%)
	Insuficiencia	41 (48.2%)
	Deficiencia	4 (4.7%)
IMC	Bajo peso	0
	Peso normal	40 (47.1%)
	Sobrepeso	38 (44.7%)
	Obesidad	7 (8.2%)
Estado civil	Soltera	1 (1.2%)
	Casada	47 (55.3%)
	Viuda	22 (8.2%)
	Divorciada	7 (8.2%)
	Unión libre	8 (9.4%)

Ocupación	Ama de casa	20 (23.5%)
	Jubilada	65 (76.5%)
Actividad física	No	55 (64.7%)
	Si	30 (35.3%)
Tabaquismo	No	65 (76.5%)
	Si	20 (23.5%)
Núm. de hijos	1 o 2	46 (54.1%)
	3 o más	39 (45.9%)

IMC, índice de masa corporal; Vit. D, vitamina D; Núm, número.

Se realizó la formación de grupos de acuerdo a los niveles de Vit.D en la población de estudio (Fig. 2).

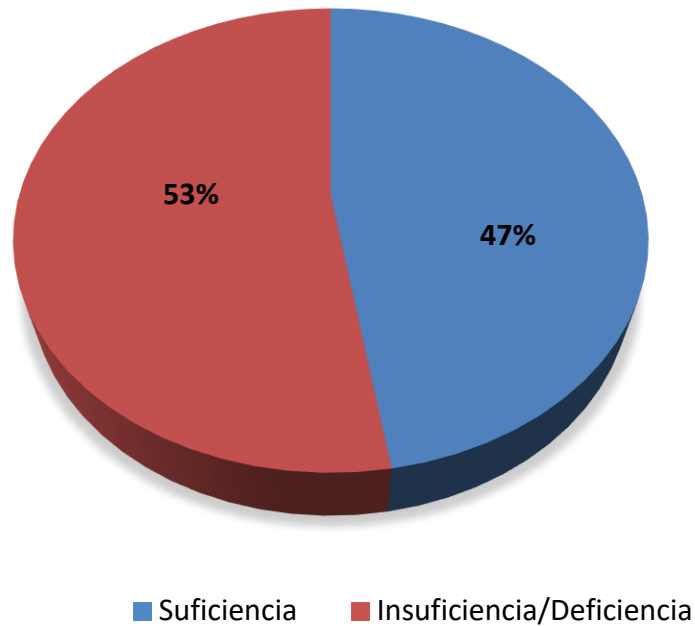


Fig. 2 Niveles de Vit.D en población de estudio (n=85)

Se realizaron pruebas estadísticas para conocer la distribución de los datos según los grupos de estudio (cuadro 3). Donde obviamente hay significancia estadística en los niveles de vitamina D y en el promedio de densitometría; pero lo que llama la atención es la p significativa en la primera y la segunda densitometría de acuerdo a los niveles de vitamina D.

Cuadro 3. Valores de datos en los grupos de estudio

Variable	Suficiencia (n=40)	Insuficiencia/ Deficiencia (n=45)	p
Edad (años)	64.1±5.3	64.3±4.8	0.864
Edad de menopausia (años)	50.4±1.5	50.4±1.7	0.896
IMC (kg/m ²)	26.5±4.3	25.3±2.6	0.114
Niveles de Vit. D (ng/ml)	35.1±3.2	21.7±5.7	0.000
1er Densitometría (D.E)	-2.95±0.37	-3.17±0.48	0.026
2da Densitometría (D.E)	-2.88±0.43	-3.16±0.51	0.008
Promedio de densitometría (D.E)	-2.91±0.39	-3.16±0.49	0.012
Tiempo de uso de bifosf. (meses)	18.8±3.4	19.2±3.1	0.564

IMC, índice de masa corporal; Vit. D, vitamina D; bifosf, bifosfonatos; kg, kilogramo; m, metro; ng, nanogramo; ml, mililitro; D.E., desviación estándar.

* Prueba T-Test.

La frecuencia de los datos demográficos en los grupos de estudio se presenta en el cuadro 4. Y se observa que en el rubro de la práctica de ejercicio se comportaron de manera similar entre el grupo de suficiencia y deficiencia. El 50% o menos de los tres grupos tenían el hábito del tabaquismo. En cuanto al IMC; en el grupo de suficiencia el sobrepeso predominó, en el grupo de insuficiencia fue el peso normal al igual que en el grupo de deficiencia. La media de la edad estuvo entre los 61 y 64 años en los tres grupos. En cuanto a la densitometría ósea el grupo que presentó mejor puntuación fue quienes tuvieron suficiencia de vitamina D.

Cuadro 4. Frecuencia de datos demográficos en los grupos de estudio

Variable		Suficiencia (n=40)	Insuficiencia/ Deficiencia (n=45)	p
IMC	Bajo peso	0	0	0.367
	Peso normal	17 (42.5%)	23 (51.1%)	
	Sobrepeso	18 (45%)	20 (44.4%)	
	Obesidad	5 (12.5%)	2 (4.5%)	
Estado civil	Soltera	0	1 (2.2%)	0.786
	Casada	22 (55%)	25 (55.5%)	
	Viuda	10 (25%)	12 (26.7%)	
	Divorciada	3 (7.5%)	4 (8.9%)	
	Unión libre	5 (12.5%)	3 (6.7%)	
Ocupación	Ama de casa	12 (30%)	8 (17.8%)	0.142
	Jubilada	28 (70%)	37 (82.2%)	
Actividad física	No	22 (55%)	33 (73.3%)	0.062
	Si	18 (45%)	12 (26.7%)	
Tabaquismo	No	33 (82.5%)	32 (71.1%)	0.164
	Si	7 (17.5%)	13 (28.9%)	
Núm. de hijos	1 o 2	18 (45%)	28 (62.2%)	0.085
	3 o más	22 (55%)	17 (37.8%)	

IMC, índice de masa corporal; Vit. D, vitamina D; Núm, número.

* Prueba Ji cuadrada

Se realizó un análisis de correlación entre los reportes de las densitometrías y los niveles de Vit. D lo cual se reporta en el cuadro 5. Y donde se observa una p significativa en la segunda densitometría que nos representa ya una relación positiva con la vitamina D.

Cuadro 5. Correlación de niveles de Vit.D y valores de densitometrías en la población de estudio

Variable	<i>rho</i>	<i>p</i>
1er Densitometría	0.185	0.090
2da Densitometría	0.227	0.036
Promedio de densitometría	0.212	0.051

* Prueba de Correlación de Spearman

Se realizó un análisis de correlación entre niveles de Vit. D y los reportes de las densitometrías lo cual fue ajustado a edad, IMC, edad de menopausia, actividad física, tabaquismo, número de hijos y tiempo de uso de bifosfonatos mostrando los resultados en el cuadro 6. Y de igual manera se vió esa relación directamente proporcional con la segunda densitometría.

Cuadro 6. Correlación de niveles de Vit.D y valores de densitometrías ajustadas en la población de estudio ¹

Variable	<i>rho</i>	<i>p</i>
1er Densitometría	0.216	0.057
2da Densitometría	0.265	0.019
Promedio de densitometría	0.247	0.029

¹ Ajustado: edad, IMC, edad de menopausia, actividad física, tabaquismo, número de hijos y tiempo de uso de bifosfonatos

* Prueba de Correlación de Spearman

Ahora cuando se formaron los dos grupos de acuerdo a nuestro objetivo de estudio a continuación se presentan los datos descriptivos, pacientes con suficiencia de vitamina D y pacientes con insuficiencia/deficiencia de vitamina D (Cuadro 7). Donde no se logra obtener significancia estadística.

Cuadro 7. Valores densitométricos en los grupos de estudio

Variable	Suficiencia	Insuficiencia/Deficiencia	<i>p</i>
	(<i>n</i> =40)	(<i>n</i> =45)	
1er Densitometría	-2.93±0.37	-3.17±0.48	0.163
2da Densitometría	-2.88±0.43	-3.16±0.51	0.536

*t-Student

Pero al realizar un análisis de correlación entre los valores densitométricos y los niveles de vitamina D en los dos grupos de estudio (cuadro 8), se obtiene una relación directa en ambos grupos con la vitamina D, es decir, que los niveles de esta vitamina sin influyen en las desviaciones estándar de la densitometría, pero sin significancia estadística con el bifosfonato entre una densitometría y otra.

Cuadro 8. Correlación entre los niveles de vitamina D y los valores densitométricos en los grupos de estudio

Variable	Suficiencia		Insuficiencia/Deficiencia	
	(n=40)		(n=45)	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
1er Densitometría	-0.037	0.820	0.027	0.861
2da Densitometría	-0.004	0.979	-0.049	0.747

* Prueba de Correlación de Spearman

3.2 Discusión

En el presente estudio se encontró, con el coeficiente de correlación y con la significancia estadística, que **no** hay diferencia entre las pacientes con suficiencia o deficiencia/insuficiencia de vitamina D para el adecuado beneficio del uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis de mujeres postmenopáusicas,

que es concordante con el estudio multicéntrico de Antoniucci de más de 1000 pacientes en el año 2009. En dicho estudio encontró el 83% de pacientes con insuficiencia, 14% con suficiencia y 2% con deficiencia, lo que también concuerda con nuestro estudio ya que sólo 4 pacientes de 85 totales tuvieron deficiencia de vitamina D pero con alto número con insuficiencia de 41.

En este estudio se puso un punto de corte de 30 ng/ml para considerar a la paciente con suficiencia de vitamina D ya que es el considerado de referencia en Latinoamérica, pero en estudios comparativos como el de Ishijima o el de Carmel hay controversia para considerar que va a haber beneficio con los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. En el estudio de Ishijima se consideró el punto de corte de 25 ng/ml para una respuesta favorable del bifosfonato, mientras que en el de Carmel incrementó el punto de corte hasta 33 ng/ml para el beneficio del bifosfonato.

Hay que considerar los diferentes grupos poblacionales donde se realizaron esos estudios, el de Ishijima fue realizado en Japón y el de Carmel se realizó en Nueva York, USA. A diferencia de nuestro estudio con las pacientes derechohabientes de la institución.

Llama la atención en el estudio que casi el 90% de las pacientes que ya se encontraban en tratamiento con bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis no tenían mediciones de vitamina D ya que bibliografía a nivel mundial se considera un requisito necesario para iniciar con este tipo de medicamentos ya que si hay deficiencia o insuficiencia de esta vitamina es necesaria la corrección con la vitamina exógena pero también con exposición al sol y una alimentación adecuada, para un respuesta favorable al tratamiento.

Aunque en un principio no fue objetivo del estudio de acuerdo al diseño con el que se realizó, al no encontrar diferencia entre los dos grupos de inicio de acuerdo a suficiencia o insuficiencia/deficiencia de vitamina D, se formaron 3 grupos de acuerdo a los niveles ya establecidos: suficiencia = o > de 30 ng/ml, insuficiencia >10-29.9 ng/ml, y deficiencia <10 ng/ml, y tampoco se encontraron diferencia significativa entre los tres grupos. El porcentaje de pacientes en cuanto a los tres grupos de niveles de vitamina D fue muy parecido al estudio de Ishijima donde si se

encontró el nivel adecuado de vitamina D por arriba de 25 ng/ml para el beneficio de los bifosfonatos sobre el hueso mediante la densitometría en el tratamiento de la osteoporosis, y el número de pacientes que se incluyeron en ese estudio fue mucho menor al nuestro de 52 pacientes contra 85 que se incluyeron en nuestro estudio. A diferencias del estudio de Carmel en donde incluyeron 210 pacientes postmenopáusicas en donde también se encontró diferencia cuando los niveles de vitamina D se encontraba por arriba de 33 ng/ml.

3.3 Conclusiones

Derivado de este estudio se considera necesario medir los niveles de vitamina D previo al uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis y así obtener una mejor respuesta al tratamiento con estos medicamentos atirresortivos, así como disminuir el riesgo de efectos secundarios del uso de este tratamiento en tiempo prolongado o sin una indicación adecuada. Aunque se sugieren más estudios con la misma línea de investigación para corroborarlo. Y concluimos lo siguiente:

1.- Conocer los niveles de vitamina D en la población menopáusica es muy importante ya que sus niveles bajos en este periodo llevan a más riesgo de osteoporosis y de fracturas por fragilidad.

2.- No se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y el reporte densitométrico en las pacientes estudiadas.

3.- El 90% de las 85 pacientes que ingresaron al estudio no contaban con niveles de vitamina D previo al uso de medicamentos antirresortivos.

4.- Se sugieren más estudios en esta misma línea de investigación para contar con más conclusiones con respecto a la controversia que hay con el uso de estos medicamentos y los niveles de vitamina D durante el tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica.

Por lo que se sugiere continuar con esta misma línea de investigación, y así dilucidar la controversia con respecto al beneficio que tienen los medicamentos

antirresortivos para tratamiento de la osteoporosis, tomando en cuenta o no los niveles de vitamina D, para mayor control de estas pacientes.

3.4 Perspectivas

Este estudio no encontró relación en cuanto a los niveles de vitamina D y el beneficio de los bifosfonatos en pacientes con osteoporosis, pero se encuentra en controversia el hecho de que dentro de los protocolos de manejo en muchas instituciones de salud se encuentre como fundamental para el tratamiento y seguimiento de estas pacientes el contar con niveles de vitamina D, y por el alto número de pacientes derechohabientes con la que contamos en nuestro hospital en este grupo de edad, es muy importante el adecuado control de estas para disminuir el riesgo de fracturas y sus complicaciones.

Una debilidad del estudio es no haber observado el apego al tratamiento de los bifosfonatos, ya que esto puede hacer que nuestras pacientes no obtengan el beneficio de estos medicamentos que sabemos tienen efectos secundarios si se utilizan durante un largo periodo de tiempo. Aun así la vigilancia del apego al tratamiento de cualquier medicamento que sea utilizado para control de cualquier padecimiento debe formar parte importante de cualquier protocolo de manejo.

La vitamina D se ha continuado estudiando en muchos padecimientos en el ser humano y forma parte de líneas de investigación y de controversia en el ser humano, tanto en el diagnóstico, en el tratamiento, en el seguimiento y en el pronóstico de diversas enfermedades, por lo que se continuará como una forma de realización de investigación y así llegar a conclusiones más adecuadas para beneficio de nuestras pacientes, de nuestro servicio, de nuestro hospital, de nuestra institución y de nuestra sociedad.

Bibliografía

1. Tamayo y Orozco JA, Hugo Peña-Ríos D, Cisneros-Dreinhofer FA, Del Pilar De La Peña-Rodríguez M, García-Hernández PA, Hernández-Bueno JA, Jasqui-Romano S, et al. Consenso tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. *Med Int Méx.* 2015;(31):596–610.
2. Nakatoh S, Takemaru Y. Application of the fracture risk assessment tool (FRAX) and determination of suitable cut-off values during primary screening in specific health check-ups in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(6):674–80.
3. Lupescu O, Marcov N. Assessment of awareness regarding osteoporosis prevention in a group of pre-menopause women. *Rev Cercet si Interv Soc.* 2016;55:127–38.
4. Shams-White MM, Chung M, Du M, Fu Z, Insogna KL, Karlsen MC, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017;ajcn145110. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/ajcn.116.145110>
5. Rodríguez-Albergo G, Ramírez T, Torres J. Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social. *Aportaciones Orig.* 2014;52(55):610–7.
6. Valencia-pérez GU, Vital-reyes VS, Antonia M. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Práctica clínico-quirúrgica.* 2015;53(1).
7. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: Multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(7):590–7.
8. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):897–902.
9. NIH Conference. 2010. p. 1–12.
10. Rosales-Aujang E, Muñoz-Enciso JM, Arias-Ulloa R. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su relación con factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(4):223–8.
11. R JRG, M JRU, I NV, Benítez AC, I JG, Z NSB, et al. Trabajos Originales Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. 2015;80(5):385–93.
12. Snd Vicente Lozada-Balderrama T, Snd Osvaldo Zeferino Alberto-Infante T. Comportamiento de la densitometría mineral ósea central en pacientes con factores de riesgo y fractura de cadera para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Sanid Milit Mex.* 2006;60(604):265–8.
13. L. V. Avioli. Clinicians manual on osteoporosis. *Acta Orthop Scand.* 2008;69(4):437–9.
14. Forum CI, Russo NM Dello, Medicine D, Kramer G. Current issues forum. *jomi.* 2007;22(1):1–10.

15. Brown JP, Davison KS, Olszynski WP, Beattie KA, Adachi JD. A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. Springerplus [Internet]. 2013;2(1):550. Available from: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-2-550>
16. Article O. Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete choice experiment. *Osteoporos Int.* 2008;19:1029–37.
17. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2).
18. D'Amelio P, Grimaldi A, Cristofaro MA, Ravazzoli M, Molinatti PA, Pescarmona GP, et al. Alendronate reduces osteoclast precursors in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(10):1741–50.
19. Emad Y, Ragab Y, El-Shaarawy N, Rasker JJ. Transient osteoporosis of the hip, complete resolution after treatment with alendronate as observed by MRI description of eight cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1641–7.
20. Ralston SH, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Reginster J-Y, Roux C, et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2011;88(6):485–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479913>
21. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int.* 2007;27(5):425–34.
22. Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009;30(2):213–21.
23. Allen MR, Reinwald S, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(5):354–60.
24. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1–23.
25. Méndez-Gil A, , S. Prat-Fabregat, A. Domingo-Trepas MN-L, P. Camacho-Carrasco, A. Carreño-Delgado, J.A. Zumbado-Dijeres RG-E, M. Ríos-Martín, R. García-Tarriño, O. Ares-Rodríguez JRB-B, Suso-Vergara y S. ¿ Qué sabemos de las fracturas atípicas en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos ? Revisión bibliográfica a raíz de una serie de casos. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2013;57(2).
26. Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, et al. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2013;56(2):426–31.
27. Iwata K, Patel VC, Lazzarini AM. Bilateral simultaneous femoral diaphyseal

- fractures in a patient with long-term ibandronate use. *Orthopedics*. 2014;33(10):775.
28. Higgins M, Çakmak S. Bilateral low-energy sequential femoral shaft fractures in patients on long-term bisphosphonate therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc* [Internet]. 2016;47(3):162–72. Available from: <http://www.aott.org.tr/index.php/aott/article/view/2486/2992>
 29. Casado Burgos E. Nuevos datos sobre el tratamiento con bisfosfonatos: ¿son aconsejables unas vacaciones terapéuticas? *Reumatol Clin*. 2011;7(SUPPL.2):28–33.
 30. Yan Y, Wang W, Zhu H, Li M, Liu J, Luo B, et al. The efficacy and tolerability of once-weekly alendronate 70 mg on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):471–8.
 31. Sakai A, Ito M, Tomomitsu T, Tsurukami H, Ikeda S, Fukuda F, et al. Efficacy of combined treatment with alendronate (ALN) and eldecalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015;26(3):1193–202.
 32. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: Modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):687–97.
 33. Kärkkäinen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini col L. Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecología y Reproductiva. In: *Revista del climaterio*. 2013. p. 51–60.
 34. Roux C, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Ralston SH, Regnister JY, et al. Vitamin D status and bone mineral density changes during Alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(2):153–7.
 35. Granado-Lorencio F, Olmedilla-Alonso B, Herrero-Barbudo C, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B. Seasonal variation of serum α - and β -cryptoxanthin and 25-OH-vitamin D3 in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):717–20.
 36. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in postmenopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:1–9.
 37. Ringe JD, Fardellone P, Kruse H-P, Amling M, van der Geest S a. P, Möller G. Value of a New Fixed-Combination Pack of Bisphosphonate, Calcium and Vitamin D in the Therapy of Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2009;26(3):241–53.
 38. Dhesi JK, Allain TJ, Mangoni AA, Jackson SHD. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 4. Vitamin D and bisphosphonates for fractures and osteoporosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(5):521–8.
 39. Serhan E, Holland MR. Calcium and vitamin D supplementation failed to improve bone mineral density in Indo-Asians suffering from hypovitaminosis D

- and secondary hyperparathyroidism. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):276–9.
40. Ryan K BE. Estrogen Use and Postmenopausal Women: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Bost Hosp.* 2011;921–3.
 41. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, Tokita A, Kitahara K, Kaneko H, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(5):398–404.
 42. Antoniucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, Black DM, Sellmeyer DE. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. *Osteoporos Int.* 2009;20(7):1259–66.
 43. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479–87.

Anexos

Anexo 1. Cálculo de tamaño de muestra

El diseño y tipo de muestreo fue no probabilístico. Se calculó el tamaño de la muestra mediante el coeficiente de correlación de Pearson para dos variables, con un planteamiento bilateral, una seguridad del 95% un poder estadístico del 80%. Y con un coeficiente de correlación de $r=0.3$, se obtiene:

$$n = \left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}}{1/2 \ln \left(1 + \frac{r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3 = \left(\frac{1.96 + 0.84}{1/2 \ln \frac{1+0.3}{1-0.3}} \right)^2 + 3 = 85$$

Anexo 2. Bioética

Este proyecto fue revisado y autorizado por parte del Comité de Investigación y Ética de Investigación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, con número de registro institucional CIEHUP.

Esta tesis se desarrolló con apego a las pautas establecidas por el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki, la Ley Federal de Salud y la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA3-2007 que establecen los principios científicos y normas éticas para la realización de proyectos de investigación en humanos.

Este estudio fue redactado conforme a lo establecido en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA3-2007, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Se solicitó la autorización para la realización del proyecto de investigación en las instituciones pertinentes. En cuanto al sujeto de estudio, se garantizó su seguridad física y jurídica, la información obtenida se clasificó como confidencial.

De acuerdo al artículo 3 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se contribuyó al conocimiento de relación entre los niveles séricos de vitamina D y los valores densitométricos de mujeres tratadas con bifosfonatos. Lo referente al artículo 13 de esta misma ley, prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos de estudio. Con respecto al artículo 14 se contó con el consentimiento informado por escrito por parte del sujeto de investigación, el estudio se llevó a cabo por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia, bajo la responsabilidad del Hospital Universitario de la BUAP que garantizó el bienestar del sujeto de investigación. Conforme al artículo 16 se protegió la privacidad del sujeto de investigación, así como la confidencialidad de los datos proporcionados. Establecido por el artículo 17 esta investigación se clasifica como de riesgo mínimo. De acuerdo al artículo 18 el sujeto de investigación tuvo el derecho de suspender su participación si así lo deseaba. Conforme al artículo 19 se otorgó atención médica al sujeto que sufrió algún daño si se relacionó directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente correspondió. Acorde al artículo 20, el sujeto de investigación autorizó su participación en el estudio con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna. Con respecto al artículo 21, el sujeto de investigación tuvo la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación; así mismo, tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio si así lo deseó.

El proyecto de investigación respeto los principios de la declaración de Helsinki, los resultados se publicarán tal y como lo marca esta declaración; así como también se basa en los principios básicos a fin de satisfacer los requisitos de la moral, la ética y el derecho que establece el Código de Nüremberg.

Este estudio de investigación tomó en cuenta los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia; se procuró que los resultados de la investigación fueran válidos y benéficos para la sociedad.

Anexo 3. Registro en el HUP

Anexo 4. Registro en la Facultad de Medicina de la BUAP

Anexo 5. Variables

Variables	Escala	Categorías	
De estudio	Reporte densitométrico	Dimensional continua	Desviaciones estándar
	Niveles de vitamina D	Dimensional	Nanogramos/ml
Descriptivas	Estado civil	Nominal	Soltera/Casada/Viuda/Divorciada/Unión libre
	Ocupación	Nominal	Ama de casa/Jubilada
	Ejercicio	Nominal dicotómica	Si/No
De ajuste	Edad	Dimensional	Años cumplidos
	IMC	Dimensional	Peso (kg)/Talla (m2)
	Edad de menopausia	Dimensional	Años desde su última menstruación
	Tiempo de uso de bifosfonatos	Dimensional	Meses
	Tabaquismo	Nominal dicotómica	Si/no
	Número de hijos	Discreta de intervalo	1,2,3 o más

Anexo 6. Historia clínica

“RELACIÓN ENTRE EL REPORTE DENSITOMÉTRICO Y LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES TRATADAS CON BIFOSFONATOS EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”

Nombre: _____ Edad: _____ años

Estado civil: 1)Soltera 2)Casada 3)Viuda 4)Divorciada 5)Unión libre

Ocupación: 1)Ama de casa 2)Jubilada Actividad física: 1)No 2)Si

Tabaquismo: 1)No 2)Si

Número de hijos: _____

Edad de menopausia: _____ años

Tiempo de uso de bifosfonatos: _____ meses

Peso: _____ Kg Talla: _____ m IMC: _____

Niveles séricos de Vitamina D: _____ ng/ml

Fecha de toma: _____(dd/mm/aa)

Valores Primera densitometría: _____ DE Fecha de toma: _____(dd/mm/aa)

Valores Segunda densitometría: _____ DE Fecha de toma: _____(dd/mm/aa)

Anexo 7. Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y Fecha: _____

Por medio del presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
“RELACIÓN ENTRE EL REPORTE DENSITOMÉTRICO Y LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES TRATADAS CON BIFOSFONATOS EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna de la investigación, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador responsable mantendrá la confidencialidad de los datos y si lo deseo se me informará los resultados de la investigación.

Nombre y firma del sujeto

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable Número (s) telefónico (s) a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: M.C Teresita Romero Ogawa Tel: 2295500 Ext. 6117. Alejandro Morales López Tel: (044) 2224815439.

Testigo

Nombre y firma