



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**EFICACIA DEL ALENDRONATO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO
EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS A TRAVÉS
DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GUAYAQUIL EN EL PERIODO ENERO 2009 A ENERO 2016**

AUTOR:

VANESSA LISSETTE SALAS BAUTISTA

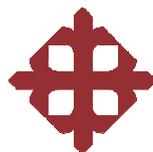
**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

DR. GUIDO MORENO CÓRDOVA

Guayaquil, Ecuador

28 de Abril del 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Salas Bautista Vanessa Lisette**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR:

f. _____
Dr. Moreno Guido Córdova

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez Juan Luis

Guayaquil, 28 del mes de abril del año 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Salas Bautista Vanessa Lissette**

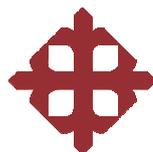
DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **EFICACIA DEL ALENDRONATO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS A TRAVÉS DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUAYAQUIL EN EL PERIODO ENERO 2009 A ENERO 2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 28 del mes de abril del año 2017

f. _____
Salas Bautista Vanessa Lissette



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Salas Bautista Vanessa Lissette**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **EFICACIA DEL ALENDRONATO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS A TRAVÉS DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUAYAQUIL EN EL PERIODO ENERO 2009 A ENERO 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 28 del mes de abril del año 2017

AUTOR:

f. _____
Salas Bautista Vanessa Lissette

AGRADECIMIENTO

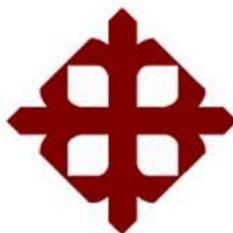
Le agradezco a Dios y a mis padres por haberme guiado a lo largo de mi carrera y por darme fortaleza en momentos de debilidad, por ser una importante parte en mi vida, por los valores que me han inculcado y darme todas las herramientas para seguir adelante.

Salas Bautista, Vanessa Lissette

DEDICATORIA

Mi trabajo de titulación se la dedico con todo mi amor y cariño a Dios, a mis padres y a mis hermanos por haber estado conmigo en todo momento y apoyarme en todas las decisiones que he tomado durante mi vida.

Salas Bautista, Vanessa Lissette



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Guido Moreno Córdova
TUTOR

f. _____

Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. Diego Vásquez
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Contenido

Resumen	X
Abstract.....	XI
INTRODUCCIÓN.....	2
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos	3
Hipótesis	3
MARCO TEÓRICO	4
1. Osteoporosis.....	4
1.1 Tabla de factores de riesgo y enfermedades relacionadas con reducción en la densidad ósea:.....	4
1.2 Fisiopatología	5
1.2.1. Balance negativo.....	5
1.2.2. Aumento de recambio óseo	5
1.3. Clínica	6
1.4. Diagnóstico.....	6
1.4.1. Radiológica	6
1.4.2. Densitometría ósea	6
1.4.3. Marcadores bioquímicos de recambio óseo.....	7
1.5. Tratamiento y prevención	7
1.5.1. Bifosfonatos	8
1.5.2. Terapia de reemplazo hormonal	8
1.5.3. Paratohormona recombinante o teriparatida.....	8
1.5.4. Raloxifeno	8
1.5.5. Otros	9

2. MENOPAUSIA	9
2.1. Fisiología de la menopausia	9
2.2. Pruebas complementarias	10
2.3. Tratamiento	10
2.3.1. Terapia hormonal	11
2.3.2. Terapia no hormonal	12
3. ALENDRONATO.....	12
3.1. Nivel tisular	13
3.2. Nivel celular	13
3.3. Nivel molecular	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS:.....	14
4.1. Nivel de investigación	14
4.2. Tipo de investigación	14
4.3. Población objeto de estudio y sujetos de estudio	14
4.4. Criterios de selección	15
4.4.1. Criterios de inclusión	15
4.4.2. Criterios de exclusión	15
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
6. RESULTADOS:.....	17
7. DISCUSIÓN:	21
CONCLUSIÓN	22
RECOMENDACIONES.....	22
REFERENCIAS	23

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Tabla de factores de riesgo y enfermedades relacionadas con reducción en la densidad ósea.....	4
TABLA 2: Tabla con el número de diagnósticos de osteoporosis con fractura patológica vs sin fractura patológica.....	18
TABLA 3: Tabla de recolección de datos de acuerdo a los grupos etarios, T-score inicial con osteopenia y T-score de inicial con osteoporosis.....	19
TABLA 4: Tabla de recolección de datos de acuerdo a los grupo etarios, T-score de control con osteopenia y T-score de control con osteoporosis.....	19
TABLA 5: Tabla de número y porcentaje de pacientes en los que se modificó el valor T posterior al tratamiento con alendronato.....	20

Resumen

Introducción: El alendronato es un potente inhibidor de la resorción ósea que normaliza la tasa de recambio óseo a niveles premenopáusicos. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia sobre la densidad mineral ósea de alendronato en mujeres posmenopáusicas registradas en el Hospital Universitario de Guayaquil. **Metodología** Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, randomizado abierto y una población de 10958; para evaluar la eficacia del tratamiento con alendronato durante 12 meses en mujeres postmenopáusicas, en la cual se usó las historias clínicas como base de la información del paciente, la toma de una densitometría ósea de control a los 6 meses y la toma de una densitometría al año de tratamiento para valorar la eficacia, el análisis para los resultados se los hizo mediante métodos estadísticos. **Resultados** se observó que hubo una mejoría en el valor del T-score en 113 de los pacientes (71.52%), 31 empeoraron (19.62%) y 14 (8.86%) se mantuvieron. **Conclusiones:** los resultados positivos con mejoría en un 71.52% de los pacientes y el hecho de no progresión en el 8.86%, suma un total positivo de 80.38%, lo cual confirma su eficacia ya que se tiene una base tangible que es la densitometría ósea y no hubo la necesidad de compararlo con un placebo con lo cual se ahorró tiempo de estudio ya que la modalidad hubiese sido con un doble ciego para tener mayor credibilidad, y economizar dinero al investigador.

Palabras clave

Alendronato, densidad mineral ósea, osteoporosis posmenopáusica

Abstract

Introduction: Alendronate is a potent inhibitor of bone resorption that normalizes the rate of bone turnover to premenopausal levels. The objective of the study was to evaluate the efficacy of alendronate bone mineral density in postmenopausal women registered in the university hospital of Guayaquil. Methodology A descriptive, retrospective, observational, randomized open study with a sample of 158 people and a population of 10958; To evaluate the efficacy of treatment with alendronate for 12 months in post-menopausal women, in which clinical records were used as the basis of patient information, taking a control bone desintometry at 6 months and taking a densitometry at Year of treatment to assess efficacy, the analysis for the results was done using statistical formulas. **Results** showed that there was an improvement in the T-score in 113 patients (71.52%), 31 worsened (19.62%) and 14 (8.86%) maintained the same. **Conclusions:** the positive results with improvement in 71.52% of the patients and the fact of non-progression in 8.86%, adds us a positive total of 80.38%, which confirms its effectiveness since we have a tangible basis that is the densitometry and there was no need to compare it with a placebo which saved study time since the modality would have been double blinded to have greater credibility and money from the researcher.

Keywords: Alendronate, bone mineral density, postmenopausal osteoporosis

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético que se caracteriza por la pérdida de la masa ósea, mientras que la menopausia se la considera como el cese definitivo de la menstruación y etapa reproductiva de la mujer. Estas condiciones clínicas se encuentran íntimamente relacionadas debido a la depleción de estrógenos y sus efectos consecuentes sobre el equilibrio de la remodelación ósea. (3,19)

No hay una determinación real de la prevalencia de la osteoporosis, esto se debe a que es una enfermedad asintomática, hasta cuando ya presenta sus complicaciones, lo cual hace difícil identificar con anterioridad a quienes la padece. (2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que 30% de las mujeres postmenopáusicas de raza blanca de los Estados Unidos tenían osteoporosis y 54% de ellas presentaba osteopenia en columna, cadera y muñeca. (20)

Dentro de la gran variedad de tratamientos terapéuticos y preventivos de la osteopenia y osteoporosis se encuentra el alendronato, cuya máxima acción es la inhibición de la resorción del tejido óseo y por lo tanto reducir la fragilidad de los huesos, razón por la cual se lo considera como tratamiento de primera línea. (8,14,25)

Objetivo general

Demostrar la eficacia del alendronato en la osteoporosis de mujeres menopaúsicas a través de la densitometría ósea.

Objetivos específicos

1. Analizar los resultados de la densitometría ósea antes y durante el uso de ácido alendrónico en mujeres menopaúsicas.

2. Comprobar la utilidad de la densitometría ósea como coadyuvante en el estudio de la osteoporosis en mujeres menopaúsicas.

1. Determinar la progresión de la osteoporosis en mujeres menopaúsicas que utilizan alendronato como tratamiento.

Hipótesis

El alendronato es eficaz para disminuir la osteoporosis en mujeres menopaúsicas.

MARCO TEÓRICO

1. Osteoporosis

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético que se caracteriza por la pérdida de la masa ósea, disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fracturas. La enfermedad progresa con la edad, especialmente en mujeres posmenopáusicas. (2,18)

Teniendo en cuenta el hecho de que el envejecimiento de la población es un fenómeno global y el riesgo de fractura se amplifica con la edad, la osteoporosis se considera que impone una carga pesada para la sociedad y un alto gasto para los servicios de salud. Se debe conocer la menopausia forma parte del ciclo de vida de toda mujer y que lleva consigo un incremento de trastornos médicos relacionados con la edad y deficiencia de estrógenos, entre ellos la osteoporosis, sin embargo esta condición no solamente sobreviene por la edad ni genética sino que también se agrava ante la presencia de otros factores de riesgo relacionados como los nutricionales, inactividad física, alcohol o tabaquismo e incluso el uso de medicamentos como los corticoesteroides. (5,20,22)

1.1 Tabla de factores de riesgo y enfermedades relacionadas con reducción en la densidad ósea:

Sedentarismo	Uso de corticoides
Antecedentes familiares	Hiperparatiroidismo
Tabaquismo	Hipertiroidismo
Alcoholismo	Síndrome de Cushing
Inmovilización prolongada	Neoplasias
Menopausia precoz	SIDA
IMC menor a 20	Gastrectomía
Raza blanca	Hipogonadismo

(18-19)

1.2 Fisiopatología

El fenómeno en el cual los huesos se encuentran en una constante formación y destrucción se conoce como remodelación ósea, que tiene dos funciones esenciales, que son reemplazar el tejido óseo y tener disponible minerales como el calcio para poder ser transportado del líquido extracelular al hueso y viceversa, según las necesidades del cuerpo. (20)

Las células principales en este proceso son los osteoblastos, que son las formadoras de hueso y los osteoclastos que son macrófagos encargados de la destrucción del tejido esquelético. (18,20)

En esta enfermedad esquelética se crea un cambio de la actividad de las células óseas en el cual hay un balance negativo y un incremento del recambio óseo. (19,20)

1.2.1. Balance negativo

Los seres humanos alcanzan su peak de masa ósea entre los 25 y 30 años de edad, sin embargo el balance del recambio del tejido óseo se mantiene hasta alrededor de los 40 años, posterior a lo cual las células formadoras de hueso disminuyen su actividad mientras que los macrófagos destructores de hueso se mantienen, causando un balance negativo. (22,23)

1.2.2. Aumento de recambio óseo

Causado por el incremento de osteoclastos cuando existe un estado de balance negativo hay casos en los cuales hay una aceleración de la pérdida de la masa ósea, como sucede en la menopausia debido a la disminución progresiva de estrógenos en el organismo de la mujer. (21,22)

1.3. Clínica

La osteoporosis se la considera como una enfermedad silenciosa porque no produce signos ni síntomas específicos, si no que su clínica viene condicionada por las fracturas ocasionadas por la fragilidad ósea, siendo los huesos más afectados, las vértebras, extremidad proximal de fémur, extremidad distal de radio y el hueso humero. (21)

Las fracturas a nivel de las vértebras suelen ir acompañadas de dolor de espalda, ocasionalmente crónico. (20)

1.4. Diagnóstico

La osteoporosis puede ser diagnosticada principalmente de forma radiológica o clínica. Sin embargo también se puede complementar con pruebas de laboratorio de metabolismo mineral. (3,8)

1.4.1. Radiológica

Uso de radiografías de columna dorsal y lumbar, tanto frontal como de perfil. Estas son imprescindibles para fracturas a nivel vertebral. (10,11)

1.4.2. Densitometría ósea

Se ha facilitado el uso de la densitometría ósea como principal método diagnóstico y de control para la osteoporosis, debido a que brinda información de la densidad ósea del paciente en estudio. Las áreas óseas que se toman en cuenta en este método diagnostico son la columna lumbar y el fémur proximal. (7,17)

El valor T o T-score es el número de desviaciones estándar ya sea por debajo o por arriba de la densidad mineral ósea media de la población normal joven del mismo sexo. (9)

Los valores de densidad mineral ósea según la OMS son las siguientes:
T-score en la columna lumbar L2-L4, mayor a -1 = normal; entre -1 y -2,5 = osteopenia; menor a -2,5 = osteoporosis; menor a -2.5 más la presencia de fractura = osteoporosis severa. (12)

1.4.3. Marcadores bioquímicos de recambio óseo

Son útiles para el evaluar la eficacia del tratamiento e incluso pueden detectar cambios más tempranos que la densitometría ósea. (16)

- Marcadores de formación ósea: osteocalcina y fosfatasas alcalinas óseas (10)
- Marcadores de resorción ósea: calcio, fosfatasas acidas, piridinolinas (10,15)

1.5. Tratamiento y prevención

Para la prevención se debe tomar en cuenta que existen factores de riesgo modificables tanto para la osteoporosis como para las fracturas, fundamentalmente sobre los hábitos de vida, dentro de los cuales se recomienda una dieta rica en calcio sobre todo en personas mayores donde este mineral se debería consumir en aproximadamente 1.2 gramos al día; la actividad física continua; exposición al sol para favorecer la absorción de calcio a nivel intestinal gracias a la vitamina D que se forma en la piel; evitar tabaco y alcohol. (13,18-20)

El objetivo final del manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas. El tratamiento farmacológico se recomienda en: mujeres posmenopáusicas con una fractura previa o sin fractura pero con uno o más factores de riesgo y que tengan un valor T menor o igual a -2.0; sujetos en tratamiento crónico con corticoesteroides. (21)

Existe una gran variedad de opciones para la terapia farmacológica para la osteoporosis y se los puede clasificar en 3 grupos:

1. Antiresortivos
2. Anabólicos
3. De mecanismo complejo (13-15)

1.5.1. Bifosfonatos

Forman parte de la primera línea de tratamiento para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis demostrada a través de densitometría ósea. Actúan sobre los osteoclastos, disminuyendo su actividad, formación y ciclo de vida. Los más utilizados son el alendronato, risedronato e ibandronato. (14-20)

- Alendronato a dosis de 70 mg semanales o 10 mg al día
- Risendronato a dosis de 35 mg semanales o 5 mg al día
- Ibandronato a dosis de 2.5 mg al día

1.5.2. Terapia de reemplazo hormonal

Principalmente usada como primera línea en casos de menopausia precoz, síndrome climatérico o en casos de intolerancia a los bifosfonatos. Dentro de este grupo de fármacos encontramos a la tibolona. (21)

1.5.3. Paratohormona recombinante o teriparatida

Se lo puede utilizar en casos de osteoporosis severa a dosis de 20 ug por día puede disminuir el riesgo de fracturas tanto vertebrales y no vertebrales. (22)

1.5.4. Raloxifeno

Es un modulador selectivo del receptor estrogénico que se lo puede considerar de primera línea a dosis de 60 mg diarios. (19,22)

1.5.5. Otros

- Flúor
- Ranelato de estroncio
- Vitamina D y calcio

2. **MENOPAUSIA**

En esta fase los ovarios siguen segregando estrógenos aunque la funcionalidad de estos se disminuyen, por este motivo se empieza con las irregularidades de las menstruaciones, esto se produce por aumento de la hormona folículo estimulante (FSH), y una producción normal de hormona luteinizante (LH) por una disminución de producción de la inhibina de las células granulosas y también por una respuesta inadecuada de los folículos a la hormona hipofisaria. De igual manera, hay una disminución de producción de progesterona, aunque aún se pueden alcanzar los picos normales, lo que explicaría aun la presencia de ciclos ovulatorios en esta etapa. (1–3)

Entrando ya en la definición netamente de menopausia, se explicaría como el cese permanente de la menstruación (después de 12 meses) considerándose fisiológica posterior a los 40 años de edad, lo que daría fin a la vida reproductiva, asociado a la disminución de estrógenos por pérdida de la función folicular. (1,2)

2.1. **Fisiología de la menopausia**

Esta etapa de la mujer está dada, como se lo menciono anteriormente, por la disminución de la funcionalidad ovárica, dado por el progresivo agotamiento o atresia folicular, esto se asocia a la desaparición de la ovulación y folículos ováricos que deberían normalmente responder a las gonadotropinas, por ende, habría una falta de producción de hormonas sexuales (estrógenos, principalmente en estos casos la estrona y progesteronas). (2,4)

Por otro lado como se dijo anteriormente, habría un aumento prudencial de las concentraciones de FSH y en menor medida de LH, por lo que el cociente de estas dos hormonas se invertiría y sería inclusive >1 . (2)

Por dicha razón es justificado que un valor de FSH >40 UI/L sería un alto predictor de una interrupción completa de función ovárica, aunque como prueba complementaria, una cifra de FSH >25 UI/L, es compatible con el diagnóstico de transición de la menopausia. (2-4)

2.2. Pruebas complementarias

Una vez mencionadas los métodos diagnósticos más importantes como la clínica y la importancia de la medición de la FSH, cabría recalcar otras pruebas de laboratorio que se podría estudiar como método complementario, como por ejemplo, la hormona antimulleriana (HAM), debido que ante menor concentraciones de esta en sangre, explicaría un menor nivel de reclutamiento folicular. (3)

Otras pruebas complementarias de suma importancia que aunque no nos daría un diagnóstico de la menopausia nos ayudaría a seguir con vigilancia las complicaciones de esta, por lo tanto habría que analizar el perfil lipídico, glucosa sérica, TSH sérico, ultrasonido pélvico y densitometría principalmente en pacientes mayores a 60 años (por disminución de masa ósea por niveles bajos de estradiol en sangre). (3)

2.3. Tratamiento

Se ha dividido principalmente el tratamiento hormonal que sería el de elección para el control de síntomas vasomotores, atrofas urogenitales o prevención para la osteoporosis, sin embargo se ha encontrado casos de que haya alguna contraindicación, tratamiento no hormonal; por lo tanto es favorable añadir a la terapia hormonal un buen estilo de vida.

2.3.1. Terapia hormonal

Esquema de la terapia hormonal

Se puede dividir en varios subtipos, el cual se encuentra la terapia cíclica que consiste en dosis de estrógenos de 1-25 días más progestágenos los últimos 10-14 días de haber iniciado los estrógenos); también se encuentra la terapia combinada (estrógenos de 1-25 días y progestágenos de 1 a 25 días junto con estrógenos). (3,5)(4)

Cada uno de estos tipos de terapia tiene su respectivo subtipo el cual consiste en el continuo cíclico secuencial de largo ciclo estrógenos diariamente y progestágeno posterior a 14 días de haber iniciado los estrógenos, durante 14 días durante 2 a 6 meses. Uno de los más usados es la terapia continuo combinado el cual comprende en estrógeno y progestágeno diariamente. Por último el intermitente combinado que consiste en diariamente dar estrógenos y progesterona únicamente por 3 días, descansando paulatinamente 3 días. (3,5)

Riesgos y contraindicaciones

Existen evidencias de riesgos durante la administración de cualquiera de los esquemas de terapia hormonal mencionados anteriormente, al haber estos tipos de riesgos, de igual manera habrían contraindicaciones, en caso de que las pacientes padezcan algunas de estas patologías previamente a la dosificación de estas hormonas. Los principales riesgos que se deben tomar en cuenta son las neoplasias como el cáncer de mama (principalmente en pacientes con terapias combinadas), los accidentes vasculares (cerebro o cardiaco), eventos trombóticos, en caso de las pacientes que podrían usar únicamente como terapia hormonal los estrógenos sin oposición de la progesterona (al contrario del cáncer de mama), habría un aumento muy significativo de padecer un cáncer o hiperplasia endometrial y también una probabilidad de padecer cáncer de ovario. (3,5,6)

De igual manera, aparte de presentar estos riesgos, la terapia hormonal tampoco es recomendable en pacientes con obesidad, tabaquismo y mutaciones protromboticas, sangrado uterino anormal, hipertensión arterial no controlada, enfermedad hepática aguda (excepto en dosificaciones transdermicas el cual evita el fenómeno de primer paso), hipersensibilidad a fármacos, y por ultima una contraindicación absoluta poco conocido pero que cabe recalcar es la porfiria cutánea. (3,6)

2.3.2. Terapia no hormonal

La terapia no hormonal puede ser dada tanto por fármacos como por fitoterapia, estas son recomendadas cuando existe alguna contraindicación (dada previamente) mostrando mayor utilidad en pacientes con síntomas vasomotores leves, entre los fármacos no hormonales los que predominan serian: los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina, teniendo como mejoría ante los demás y el más recomendable, la desvenlafaxina, por otro lado se podría administrar clonidina, gabapentina. (3)

Mientras que la fitoterapia consiste en tratamientos naturales como: Giensen, valeriana, derivados de la soya (isoflavonas), cereales, frutas, semillas, etc. (3)

3. ALENDRONATO

El ácido alendrónico es un análogo estructural de los pirofosfatos del hueso, que se une de preferencia a zonas de reabsorción osteoclástica activa. Cuando los osteoclastos acidifican la interfase ósea al comienzo de la resorción, el alendronato se libera inactivándolos. También se ha demostrado en diversos estudios una reducción en la formación de los osteoclastos y la forma en que afecta su ciclo de vida. (16,17)

Así mismo el bisfosfonato más común, es ampliamente utilizado particularmente en las mujeres posmenopáusicas que sufren sobre todo de osteoporosis. (13,14)

Se puede estudiar el mecanismo de acción de los bifosfonatos en 3 unidades: a nivel tisular, a nivel celular y a nivel molecular. (13,24)

3.1. Nivel tisular

Se conoce notoriamente que el efecto favorable de los bifosfonatos sobre el hueso es debido a la inhibición de la resorción ósea, causando una disminución en la remodelación de los huesos. Como consecuencia se aumenta la mineralización y así mismo la DMO. (10,12)

3.2. Nivel celular

El alendronato, así como el resto de los fármacos que forman parte de su familia inhiben el reclutamiento de los osteoclastos debido a que la adhesión de los mismos a la superficie de los huesos disminuye y al mismo tiempo provocan su apoptosis, causando de esta manera que la vida media de estas células sean menor. Por lo contrario, se cree que el ácido alendrónico inhibe la apoptosis de los osteocitos, aumentando su vida media. (8-10,13)

3.3. Nivel molecular

Se produce cambios en el metabolismo estándar de los osteoclastos, tales como:

1. Cambios en la constitución morfológica y citoesquelética de los osteoclastos, como la pérdida de su borde rugoso. Esto puede demostrar la disminución en la adhesión de estas células a nivel de los huesos citada anteriormente. (13,14)

2. Cambios a nivel bioquímico con una disminución de la acción de enzimas lisosomales, reducción en la producción de prostaglandinas y de ácido láctico. (12,13)

3. Se puede dividir a los bifosfonatos en dos grupos basados en si es que estos fármacos se pueden metabolizar, como son:

Los no aminobifosfonatos: tiludronato, clodronato, etidronato

Se metabolizan dentro de los osteoclastos a análogos no hidrolizables de ATP, que luego se acumulan para detener que progrese su metabolismo, de esta manera estimulan la apoptosis de estas células.

Aminobifosfonatos: alendronato, risedronato, pamidronato

Parece ser que este grupo de bifosfonatos no son metabolizados y que inhiben la síntesis de enzimas y sustancias que participan en las funciones celulares de los osteoclastos, tales como su motilidad, morfología de su citoesqueleto y proliferación, induciendo su apoptosis. (10,12, 15)

4. MATERIALES Y MÉTODOS:

4.1. Nivel de investigación

Descriptivo

4.2. Tipo de investigación

Es un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

4.3. Población objeto de estudio y sujetos de estudio

Se procedió a realizar un estudio de tipo: observacional, descriptivo, retrospectivo y aleatorizada de prueba abierta, con datos del Hospital Universitario de Guayaquil en el periodo 2009-2016 , obteniendo una

muestra de 158 pacientes de la consulta externa de ginecología y traumatología y una población de 10958; para evaluar la eficacia del tratamiento con alendronato durante 12 meses en mujeres postmenopáusicas, en la cual se usó las historias clínicas como base de la información del paciente, la toma de una densitometría ósea de control al año de tratamiento para valorar la eficacia del alendronato, el análisis para los resultados se los hizo mediante fórmulas estadísticas.

4.4. Criterios de selección

4.4.1. Criterios de inclusión

Las pacientes que ingresaron al estudio eran mujeres con las siguientes características:

- Mujeres posmenopáusicas desde hace 2 años
- Edad mayor a 45 años e inferior a 85 años
- DMO en columna lumbar, que presente al menos 1 desviación estándar por debajo de la media de la mujer premenopáusica adulta

4.4.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron a las candidatas con antecedentes de:

- Fracturas previas
- Toma de corticoides
- Ingesta de alcohol
- Tabaquismo
- Enfermedades metabólicas óseas distintas a la osteoporosis
- Alteraciones de la función tiroidea o paratiroidea
- Enfermedades digestivas (síndrome de malabsorción),
- Pacientes que en conjunto al tratamiento del alendronato tomaran vitamina A en dosis superior a 10.000 U/día ,

- Pacientes que abandonaron el tratamiento antes de los 12 meses

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión del estudio, y fueron tomados de la consulta externa de ginecología y traumatología del Hospital Universitario de Guayaquil. Luego de ser aprobada la petición al departamento de docencia del Hospital Universitario de Guayaquil, cuya recolección se llevó a cabo con absoluta confidencialidad.

Se obtuvo una muestra total de 158 pacientes, de sexo femenino, que cumplen con los criterios de inclusión, y de exclusión, se analizó cada historia clínica con el propósito de obtener los resultados de sus densitometrías y para excluir principalmente a los pacientes que presentaban comorbilidades o irregularidades en su tratamiento, y que la toma del alendronato sea de 10mg diarios o 70 mg semanales, los resultados fueron tabulados directamente en el programa Microsoft Excel 2013.

Las variables que se tabularon fueron edad, diagnóstico, valor de densidad mineral ósea según el T-score inicial, T-score de control y resultado (si T-score mejora, empeora o se mantiene), y mediante fórmulas estadísticas, se calculó porcentajes de mejorías al tratamiento con el alendronato, los que no tuvieron mejorías y los que se mantuvieron con el mismo valor T.

6. RESULTADOS:

Posterior al análisis de los datos obtenidos, se demostró que dentro de los 158 pacientes, 144 (90.53%) presentó un diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica sin fractura patológica, mientras que 13 (8.23%) presentó osteoporosis postmenopáusica con fractura patológica.

TABLA 2: TABLA CON EL NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS DE OSTEOPOROSIS CON FRACTURA PATOLÓGICA VS SIN FRACTURA PATOLÓGICA SEGÚN GRUPO ETÁREO

EDAD (AÑOS)	NÚMERO DE PACIENTES	OSTEOPOROSIS MENOPÁUSICA SIN FRACTURA PATOLÓGICA	OSTEOPOROSIS MENOPÁUSICA CON FRACTURA PATOLÓGICA
40-50	26	26	0
51-60	64	61	2
61-70	46	40	6
71-80	16	13	2
81-90	6	3	3
TOTAL	158	143	13
PORCENTAJE TOTAL		90.51%	8.23%

El grupo de edad donde más frecuentemente se encontró osteoporosis según el valor del T-score, fue entre los 51 y 60 años de edad con 36 pacientes (22.78%) en la primera densitometría y con 27 pacientes (17.09%) en la densitometría de control.

En la densitometría inicial los pacientes presentaron más comúnmente osteopenia 80 (50,63%), mientras que en la densitometría final 90 pacientes (56.96%) presentaron osteopenia.

TABLA 3: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ACUERDO A LOS GRUPOS ETARIOS, T-SCORE INICIAL CON OSTEOPENIA, T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPOROSIS

TABLA 4: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ACUERDO A

EDAD	NUMERO DE PACIENTES	T-SCORE INICIAL CON OSTEOPENIA	PORCENTAJE DE T-SCORE INICIAL CON OSTEOPENIA	T-SCORE INICIAL CON OSTEOPOROSIS	PORCENTAJE DE T-SCORE INICIAL CON OSTEOPOROSIS
40-50	26	22	13.92%	4	2.53%
51-60	64	27	17.09%	36	22.78%
61-70	46	25	15.82%	21	13.29%
71-80	16	5	3.16%	11	6.96%
81-90	6	1	0.63%	5	3.16%
TOTAL	158	80	50.63%	77	48.73%
% TOTAL	50.63%			48.73%	

LOS GRUPOS ETARIOS, T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPENIA Y T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPOROSIS

EDAD (AÑOS)	NUMERO DE PACIENTES	T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPENIA	PORCENTAJE DE T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPENIA	T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPOROSIS	PORCENTAJE DE T-SCORE DE CONTROL CON OSTEOPOROSIS
40-50	26	22	13.92%	4	2.53%
51-60	64	37	23.42%	27	17.09%
61-70	46	26	16.46%	19	12.03%
71-80	16	4	2.53%	12	7.59%
81-90	6	1	0.63%	5	3.16%
TOTAL	158	90	56.96%	67	42.41%
% TOTAL		56.96%		42.41%	

Es importante recalcar que dentro de los resultados posterior al tratamiento con alendronato, se observó que hubo una mejoría en el valor del T-score, es decir una disminución del mismo en 113 de los pacientes (71.52%), 31 empeoraron (19.62%), es decir que su valor T aumentó y 14 (8.86%) se mantuvieron con el mismo valor.

TABLA 5: TABLA DE NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES EN LOS QUE SE MODIFICÓ EL VALOR T POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO

EDAD (AÑOS)	NÚMERO DE PACIENTES	TOTAL DE PACIENTES CON MEJORÍA	TOTAL PACIENTES QUE EMPEORO	TOTAL DE PACIENTES QUE SE MANTUVO
40-50	26	17	8	1
51-60	64	46	14	4
61-70	46	37	4	5
71-80	16	8	5	3
81-90	6	5	0	1
TOTAL	158	113	31	14
PORCENTAJE TOTAL		71.52%	19.62%	8.86%

7. DISCUSIÓN:

En el hueso normal, la formación y resorción del hueso ocurre continuamente pero están perfectamente balanceadas como para mantener a estos órganos en un estado de equilibrio, sin embargo en la edad adulta se alcanza una masa ósea máxima, por lo tanto se llegara a un punto en que la resorción ósea, comandada por los osteoclastos, superara a la de formación de hueso, creando así huesos que son más frágiles y susceptibles a fracturas, condición que se conoce como osteoporosis.

La osteoporosis es un desorden esquelético silencioso debido a que no produce mayores signos ni síntomas, si no que generalmente debuta con fracturas óseas, razón por la cual es una enfermedad subdiagnosticada y consecuentemente subtratada, creando un incremento de la morbimortalidad de la población que la padece. Poco a poco se han creado medicamentos como tratamiento para el mismo, siendo el alendronato uno de los más antiguos y conocidos. El ácido alendronico forma parte de la familia de los bifosfonatos, análogos del pirofosfato, que tiene afinidad a sitios de resorción ósea activa, es decir que cuando los osteoclastos acidifican la interfase ósea al comienzo del proceso de resorción, el alendronato es liberado e inactiva a estas células, inhibiendo así el remodelado óseo. También se cree que disminuye el ciclo de vida y la formación de estas células remodeladoras de hueso.

Se ha facilitado el uso de la densitometría ósea como principal método diagnóstico y de control para la osteoporosis, dentro del cual en este estudio hemos tomado en cuenta la puntuación del T-score en la columna lumbar L2-L4 tomando los siguientes valores, mayor a -1 = normal; entre -1 y -2,5 = osteopenia; menor a -2,5 = osteoporosis.

El objetivo final del manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas, en este trabajo se observó que luego de un año de tratamiento con alendronato en la disminución del remodelado óseo con una acción predominante sobre la resorción por lo que se consideran fármacos antirresortivos para esta enfermedad metabólica.

CONCLUSIÓN

Los resultados positivos con mejoría en un 71.52% de los pacientes y el hecho de no progresión en el 8.86%, nos suma un total positivo de 80.38%, lo cual nos confirma su eficacia ya que se tiene una base tangible que es la densitometría ósea y no hubo la necesidad de compararlo con un placebo con lo cual se ahorró tiempo de estudio ya que la modalidad hubiese sido con un doble ciego para que tener mayor credibilidad, y dinero del investigador; la falta de datos estadísticos sobre la incidencia de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas en la provincia del Guayas genera el no saber lo real del problema.

Por lo tanto se puede concluir la eficacia del alendronato en la prevención de las fracturas osteoporóticas, tanto vertebrales como no vertebrales, basándose en el estudio retrospectivo presentando los máximos niveles de evidencia entre los métodos terapéuticos actualmente aprobados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

RECOMENDACIONES

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población mundial con predominio a mujeres postmenopáusicas debido a que la depleción de hormonas esteroideas acelera el proceso de la resorción ósea. Sin embargo es un trastorno que posee factores de riesgo modificables y no modificables, por lo tanto se debe a incorporar en nuestra vida diaria hábitos que ayuden a disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad y reducir al máximo sus complicaciones, tales como tener una vida activa, es decir hacer ejercicio por lo menos tres veces a la semana, tener una alimentación adecuada y suficiente en nutrientes, evitar el consumo de alcohol y tabaco. Así mismo es importante conocer que a partir de la edad media de la mujer se debe asegurar un aporte óptimo en vitamina D y calci

REFERENCIAS

1. Zorzano EG, Fernández JCQ, de la Fuente García E, Contreras AG, Ibáñez SA, Jurado ME. Efecto farmacológico de los diferentes compuestos activos del lúpulo sobre los primeros síntomas físicos y emocionales en la etapa previa a la menopausia. *Revista Española Comunitaria*. 2013;19(1):37–43.
2. Rojas S, Lopera JS, Cardona J, Vargas N, Hormaza MP. Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave. *Revista Chile Obstetricia y Ginecología*. 2014;79(2):121–128.
3. Goodman N, Cobin R, Katz I, Ginzburg S. AACE Menopause Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *AACE Guidelines*. 2011;17(6):1-25
4. Pfister AK, Welch CA, Emmett MK, Sheets NW. Risk factors predicting fractures in early postmenopausal women. *W V Med J* 2013;109(3):8-12, 14-5
5. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G, Moreno-Eutimio MA, Vargas-Aguilar VM, Flores-Barrios K, Tovar-Rodríguez JM. Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia. Del riesgo al beneficio. *Rev Hosp Juárez México*. 2013;80(4):251–261.
6. Zárate A, Hernández-Valencia M, Saucedo R, Basurto L, Apolinara LM. Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(1):66–69.
7. Aghei H, Rashidi n, Montazeri M, Keshtar A, Khasayar P. The Impact of Alendronate on Bone Mineral Density of Osteoporotic Patients. *Acta Medica Iranica*. 2013 Febrero 26;51(12): 855-860

8. Unnanuntuana A, Ashfaq K, Ton Q, Kleimeyer J, Lane J. The Effect of Long-term Alendronate Treatment on Cortical Thickness of the Proximal Femur. *The Association of Bone and Joint Surgeons*. 2011 Julio 20;470(1):291-298
9. Horikawa A, Miyakoshi N, Shimada Y, Sugimura Y, Kodam H. A comparative study between intravenous and oral alendronate administration for the treatment. *Springer Journal*. 2015 Noviembre 5;4:675
10. Brown J, Davison K, Olszynski W, Beattie K, Adachi J. A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. *Springer open Journal*. 2013 Octubre 21;2(1):550
11. Brown J, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung A. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. *Canadian Family Physician*. 2014 abril;60(4):324-333
12. McNabb B, Vittinghoff E, Schwartz A, Eastell R, Bauer D, Ensrud K. BMD Changes and Predictors of Increased Bone Loss in Postmenopausal Women After a 5-Year Course of Alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013 Mayo 21; 28(6);1319-1327
13. Esther M, Glind M, Willems H, Eslami S, Lems W, Black D, Munster B. Estimating the Time to Benefit for Preventive Drugs with the Statistical Process Control Method: An Example with Alendronate. *Drugs and Aging*. 2016 Febrero 16; 33:347-353
14. Pacifico M, Nelson P, Morse L, Battaglini R, Aranha P, Bezerra R, Bezerra L. Radiodensitometric and DXA analyses for the measurement of bone mineral density after systemic alendronate Therapy. *Oral Radiology*. 2013 Mayo;27(3):252-257

15. Park K, Mandani M, Juurlink D, Hawker G, Gunraj N, Austin P. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *Journal of the American Medical Association*. 2011 Febrero 23;305(8):783-789
16. Mier R, Perneger T, Stern R, Peter R, Rizzoli R. Increasing Occurrence of Atypical Femoral Fractures Associated With Bisphosphonate Use. *Journal of the American Medical Association*. 2012 Junio 25;172(12):930-936
17. Zhou P, Liao E, Zhang Z, Jiang Y, Xing X, Xu L, Li M. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics Journal*. 2015;16(10):1077-1088
18. Cosman F., Crittenden D.B., Adachi J.D., et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis *England Journal of Medicine* 2016; 375:1532-1543
19. Moncayo Bravo Susan Dayan. Evaluación del manejo farmacológico de la osteoporosis y la osteopenia en una institución de salud de régimen especial de Bogotá. Bogotá, Colombia: Tesis para optar título de Magister en Ciencias Farmacología; 2012
20. Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. p: 1-44
21. Müller D, Pulm J, Gandjou A. Cost-Effectiveness of Different Strategies for Selecting and Treating Individuals at Increased Risk of Osteoporosis or Osteopenia: A Systematic Review. *Value in Health*. 2012; 15(2) p: 284–298.

22. Del Pino Montes J, Blanch Rubio J, Lizán Tudela L, Marín Montañés N. case report: paciente con fractura por osteoporosis postmenopáusica en españa: circuito de atención médica. RevOsteoporosMetabMiner [Internet]. 2012; 4(1):27
23. Krause M, Soltau M, Zimmermann E, Hahn M, Kornet J, Hapfelmeier S, Breer S. effects of long term alendronate treatment on bone mineralisation and biomechanics of single human vertebral trabeculae. European Cells and Material. 2014 Septiembre 22;28:152-163
24. Freemantle N, Satram S, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler D, Tang T. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2012 Enero;23(1):317-326
25. Jordan KM, Cooper MA. Epidemiology of osteoporosis. Southampton, UK: BestPractice&ResearchClinicalRheumatology [Internet]. 2001; 16(5):795-806. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/6928164_Epidemiology_of_osteoporosis/file/5046351ae04af9a438.pdf
26. Jordan KM, Cooper MA. Epidemiology of osteoporosis. Southampton, UK: BestPractice&ResearchClinicalRheumatology [Internet]. 2001; 16(5):795-806.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Salas Bautista Vanessa Lissette**, con C.C: # 0922887293 autor/a del trabajo de titulación: **EFICACIA DEL ALENDRONATO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS A TRAVÉS DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUAYAQUIL EN EL PERIODO ENERO 2009 A ENERO 2016** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 28 de abril del 2017

f. _____

Nombre: **Salas Bautista Vanessa Lissette**



C.C: 0922887203

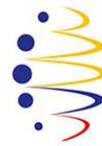
REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN			
TEMA Y SUBTEMA:	EFICACIA DEL ALENDRONATO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS A TRAVÉS DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUAYAQUIL EN EL PERIODO ENERO 2009 A ENERO 2016		
AUTOR(ES)	Salas Bautista Vanessa Lisette		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Guido Moreno Córdova		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS		
CARRERA:	MEDICINA		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	28 de abril de 2017	No. PÁGINAS:	39 páginas
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud y bienestar humano		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Alendronato, densidad mineral ósea, osteoporosis posmenopáusica		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>Introducción: El alendronato es un potente inhibidor de la resorción ósea que normaliza la tasa de recambio óseo a niveles premenopáusicos. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia sobre la densidad mineral ósea de alendronato en mujeres posmenopáusicas registradas en el Hospital Universitario de Guayaquil. Metodología Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, randomizado abierto, con una muestra de 158 personas y una población del 0958; para evaluar la eficacia del tratamiento con alendronato durante 12 meses en mujeres posmenopáusicas, en la cual se usó las historias clínicas como base de la información del paciente, la toma de una densitometría ósea de control a los 6 meses y la toma de una densitometría al año de tratamiento para valorar la eficacia, el análisis para los resultados se los hizo mediante fórmulas estadísticas. Resultados se observó que hubo una mejoría en el valor del T-score en 113 de los pacientes (71.52%), 31 empeoraron (19.62%) y 14 (8.86%) se mantuvieron. Conclusiones: los resultados positivos con mejoría en un 71.52% de los pacientes y el hecho de no progresión en el 8.86%, nos suma un total positivo de 80.38%, lo cual nos confirma su eficacia ya que tenemos una base tangible que es la densitometría ósea y no hubo la necesidad de compararlo con un placebo con lo cual se ahorró tiempo de estudio ya que la modalidad hubiese sido con un doble ciego para que tener mayor credibilidad, y dinero del investigador.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-99-660-6066	E-mail: guimocordr@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: (Apellidos, Nombres completos)		
	Teléfono: +593-4-(registrar teléfonos)		
	E-mail: (registrar los emails)		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	