

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

NIVELES DE ANTIOXIDANTES TOTALES EN RELACION CON  
EL PROCESO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACION  
GERONTOLOGICA.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

**BEATRIZ ELENA ARELLANO PIMENTEL**

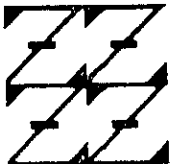
U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A

DIRECTOR DE TESIS: DR. VICTOR MANUEL MENDOZA NUÑEZ

ASESOR: QFB. MARTHA SANCHEZ RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2001



LO HUMANO ES JE  
DE NUESTRA REFLEXION



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, con apoyo del Programa Fundación UNAM de becas para tesis de licenciatura en proyectos de investigación.

## **SINODALES.**

Presidente: Mtra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Vocal: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

Secretario: Q.F.B. Raquel Retana Ugalde

Suplente: Q.F.B. Yolanda Flores Cabrera

Suplente: Q.F.B. Ángel García Sánchez

## DEDICATORIA.

A mi hijo Edwin, porque es lo mejor que me ha pasado en la vida y se ha convertido en mi principal motivo para salir adelante.

A mi esposo Edgar, a quien le agradezco infinitamente el que me haya tenido la confianza que solo el amor puede dar y por el gran apoyo que me brindo en todo momento.

A mis suegros: Sofi<sup>†</sup> y Javier, por que siempre conté con su apoyo incondicional durante mi carrera.

A mi mamá Tere, por guiarme con sus consejos para lograr mis metas, a mi papá Toño, ya que ha sido un ejemplo de superación para mi y por que se que en su corazón siempre mantuvo viva la esperanza de que lograría terminar mi carrera.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi director de tesis: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez y a mi asesora de tesis Mtra. Martha A. Sánchez Rodríguez, por guiarme y apoyarme en la realización del presente trabajo.

A la Q.F.B. Pilar Cedillo Martínez, por el apoyo incondicional que me brindó en el procesamiento de las muestras para la cuantificación de minerales.

A todas aquellas personas que cooperaron para que se llevara a cabo el presente trabajo.

## ÍNDICE.

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Marco Teórico.....	3
III.1	Transición Demográfica y Epidemiológica.....	3
III.2	Teorías del Envejecimiento.....	5
III.3	Osteoporosis.....	8
III.3.1	Epidemiología.....	11
III.3.2	Clasificación.....	11
III.3.3	Fisiopatología.....	12
III.3.4	Endocrinología y Bioquímica.....	26
III.3.5	Diagnóstico.....	32
III.4	Estrés Oxidativo.....	38
III.4.1	Radicales Libres.....	38
III.4.2	Sistema Antioxidante.....	48
III.4.3	Estrés Oxidativo y Osteoporosis.....	52
IV.	Planteamiento del Problema.....	55
V.	Hipótesis.....	56
VI.	Objetivos.....	56
VII.	Metodología.....	57
VIII.	Diseño estadístico.....	67
IX.	Resultados.....	67

X.	Discusión.....	75
XI.	Conclusiones.....	78
XII.	Recomendaciones.....	79
XIII	Referencias.....	80



## I. RESUMEN.

**ANTECEDENTES:** La osteoporosis es una enfermedad crónicodegenerativa, ya que en cualquiera de sus formas ( osteoporosis idiopática: juvenil y del adulto, osteoporosis I y II, osteoporosis como manifestación habitual, trastornos hereditarios y de patogenia desconocida ), resulta incapacitante debido a que favorece a fracturas aún con traumatismos pequeños. La población de adultos mayores es quien la padece, con mayor frecuencia el sexo femenino. La mayoría de investigaciones en cuanto a osteoporosis se han enfocado a descifrar los mecanismos de índole endócrino y degenerativo, sin embargo uno de los puntos poco abordado con fines terapéuticos y/o preventivos, es la relación con el estrés oxidativo y sistema antioxidante; de ahí el interés del presente estudio.

**OBJETIVO:** Evaluar la relación que existe entre niveles séricos de antioxidantes totales ( AT ) con la osteoporosis en una población gerontológica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo un estudio de tipo correlacional en una población de 48 adultos mayores (  $66 \pm 4.4$  años ) de la ciudad de México, así como en 10 adultos jóvenes (  $31 \pm 17.3$  años ) de ambos sexos ( grupo control ). Se les cuantificó calcio, fósforo y magnesio séricos para descartar algún posible padecimiento asociado con la osteoporosis, asimismo se les determinó la química sanguínea y biometría hemática como exámenes de tamizaje. A ambos grupos se les midió la densidad mineral ósea ( DMO ) mediante la técnica: absorciometría de fotón único ( AFU ) y los AT séricos por un método colorimétrico ( Randox Laboratories, Ltd ).

**RESULTADOS.** En lo que respecta a los parámetros bioquímicos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de adultos mayores con respecto al grupo control en los siguientes parámetros: calcio (  $8.99 \pm 1.16$  ) vs (  $9.62 \pm 0.17$  ), magnesio (  $2.2 \pm 0.26$  ) vs. (  $2.15 \pm 0.08$  ), glucosa (  $158.8 \pm 44.8$  ) vs (  $78.5 \pm 8.7$  ), creatinina (  $0.74 \pm 0.22$  ) vs. (  $1.03 \pm 0.20$  ), albúmina (  $3.97 \pm 0.60$  ) vs. (  $4.6 \pm 0.30$  ), proteínas totales (  $7.04 \pm 1.30$  ) vs. (  $7.99 \pm 0.51$  ), colesterol (  $237.0 \pm 75.45$  ) vs (  $185.5 \pm 36.9$  ), HDL (  $41.95 \pm 14.25$  ) vs (  $55.1 \pm 15.8$  ), hemoglobina (  $14.81 \pm 1.42$  ) vs. (  $15.96 \pm 1.19$  ). 23 de los adultos mayores presentaron osteoporosis. En cuanto a la relación que guardan los AT séricos con la DMO se observó que 92% de las personas sin osteoporosis presentaron niveles de AT bajos (  $\leq 1.30$  mmol / L ), 8% presentaron niveles medios de AT (  $1.31 - 1.69$  mmol / L ). Con respecto a los individuos que padecen osteoporosis, 87% presentaron niveles bajos de AT y 13% presentaron niveles medios. Se observó una correlación negativa entre la DMO y la edad (  $r = -0.712$  ) y positiva entre la DMO y los AT séricos, más marcadamente en los senectos sin osteoporosis (  $r = 0.209$  ).

**CONCLUSIONES:** Existe una tendencia de asociación directamente proporcional entre la DMO y los niveles séricos de AT. Al igual que en otros estudios se observó que la DMO disminuye conforme avanza la edad.

## II. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común en el mundo y que se presenta comúnmente en el anciano, con una mayor frecuencia en el sexo femenino que en el sexo masculino. En la mayoría de los casos el proceso paulatino de pérdida de los constituyentes del esqueleto suele pasar inadvertido hasta que el grado de avance del padecimiento es tanto que su primera manifestación es la fractura. En tal caso las consecuencias de esta complicación están relacionadas al sitio anatómico en que ocurren y al tipo de las mismas. El significado clínico de la osteoporosis es debido a las fracturas que causa, de las cuales la fractura de cadera es la más grave, tanto para el individuo dado que puede resultar incapacitante en la mayoría de los casos, así como para los sistemas de salud ya que el costo asistencial resulta ser bastante elevado. Asimismo, es el tipo de fractura que con mayor frecuencia se presenta en el anciano y dado, que gracias a los continuos progresos en el cuidado de la salud y en la expectativa de vida, el número de personas senectas está aumentando notablemente, se requiere que el diagnóstico de la enfermedad se realice lo más temprano posible durante la historia natural de la enfermedad, proporcionando así el tratamiento adecuado para restablecer la masa ósea y/o evitar la pérdida de los constituyentes óseos, evitando así en lo más posible la presencia de la fractura.

Cabe mencionar que en su mayoría las investigaciones en cuanto a osteoporosis, se han avocado a descifrar los mecanismos de índole endócrino y degenerativo proponiendo opciones terapéuticas acordes a los mismos. Sin embargo uno de los enfoques en que la osteoporosis ha sido poco abordado con fines terapéuticos y/o preventivos es en relación al estrés oxidativo y el sistema antioxidante, en donde algunas investigaciones han reportado que existe relación entre la baja actividad del sistema antioxidante y el proceso de desmineralización en el hueso a consecuencia del aumento en los niveles de radicales libres, de ahí nuestro interés en el presente estudio, cuyo propósito fue investigar la relación entre los niveles séricos de antioxidantes totales con el proceso de osteoporosis, para lo cual se cuantificaron los antioxidantes totales séricos y la densidad mineral ósea en una población de ancianos de la ciudad de México, así como en un grupo control de adultos jóvenes.

Es así, como a continuación se hace referencia a aspectos de transición demográfica y epidemiológica en nuestro país, para continuar hablando en forma breve de las principales teorías del envejecimiento, mencionando posteriormente como es que se da el proceso de osteoporosis, continuando con lo que es el estrés oxidativo y finalmente como es que este se ve posiblemente implicado en dicho proceso.

### III. MARCO TEÓRICO.

#### III.1 TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA Y EPIDEMIOLÓGICA.

En los últimos años, nuestro país ha experimentado un proceso de envejecimiento considerable, ya que de contar con una población en su gran mayoría joven (menores de 59 años) ha transitado a otra población que va de los 60 años y más, por lo que la dinámica poblacional de mayores de 60 años en México tiende a incrementarse (Tabla I).<sup>1</sup> Estimándose que para el año 2025 la población total será de 141,225,806 y la población de 60 años y más será aproximadamente de 17,512,000, lo cual sería el 12.4% de la población total.<sup>1</sup>

Tabla I. Población mexicana de 60 años y más.

Año	Población total	Población de 60 años y más	Porcentaje ( % )
1950	25,791,017	1,419,685	5.5
1970	48,225,238	2,709,238	5.6
1990	81,249,645	4,988,158	6.1
1995	91,158,290	5,969,643	6.5
2000	77,014,867	7,090,873	7.3

Fuente: INEGI, 1993, 1995, 1997 y 2000.<sup>1</sup>

Es conocido que el grupo de mayores de 60 años tiende a una mayor vulnerabilidad a presentar enfermedades de tipo crónico degenerativas<sup>2</sup>, (Tabla 2). Aunque la osteoporosis no está citada dentro de las principales causas de enfermedad no deja de considerarse un problema de salud pública.<sup>3</sup> Dado que no todas las fracturas osteoporóticas son diagnosticadas ni requieren de internación, es muy difícil obtener estadísticas precisas y los datos estadísticos por tanto son escasos y no están actualizados, ya que los datos que se reportan son de 1997, en donde se señala que el 46 % de las mujeres postmenopáusicas ( 4 millones ) presentan osteopenia y el 16 % ( 1.4 millones ) cursa con osteoporosis, de las cuales la mitad ya ha tenido una fractura. En lo que se refiere a los varones mayores de 60 años se reportan pocos casos.<sup>4</sup> Sin embargo cabe mencionar que la relación hombre mujer por lo general es de 2 : 1 en la fractura de Colles, 7 : 1 en las fracturas vertebrales y de 2 : 1 para la fractura en la cabeza de fémur.<sup>3</sup>

Debido a que la osteoporosis es un padecimiento que favorece las fracturas aún con traumatismos pequeños que suelen acompañarse de dolor, se amerita un diagnóstico lo más temprano posible, con la finalidad de evitar que la persona de edad llegue a un estado incapacitante y pueda valer por sí misma, ayudando así a mejorar su calidad de vida.<sup>4</sup>

Tabla 2. Veinte principales causas de enfermedades en el grupo de 65 años y más en los Estados Unidos Mexicanos, 1996.

No.	Padecimiento	Casos	Tasa*
1	Infecciones respiratorias agudas	880,771	21,310.2
2	Infecciones intestinales	224,154	5,423.4
3	Hipertensión arterial	124,281	3,007.0
4	Diabetes mellitus	74,138	1,793.8
5	Amibiasis intestinal	59,185	1,432.0
6	Neumonías y bronconeumonías	28,376	686.6
7	Otras helmintiasis	26,360	637.8
8	Enfermedades isquémicas del corazón	23,143	559.9
9	Enfermedades cerebrovasculares	18,659	451.5
10	Asma	16,332	395.2
11	Otitis media aguda	13,632	329.8
12	Intoxicación por picadura de alacrán	8,679	21.0
13	Paratifoidea y otras salmonelosis	7,044	170.4
14	Ascariasis	6,569	158.9
15	Escabiasis	6,418	155.3
16	Erisipela	5,641	136.5
17	Angina estreptocócica	4,192	101.4
18	Candidiasis urogenital	3,903	94.4
19	Otras infecciones intestinales debidas a protozoarios	3,898	94.3
20	Tuberculosis del aparato respiratorio	2,982	72.1
	Todas las demás	24,398	590.3
	TOTAL	1,562,755	37,810.7

\*Tasa por 100,000 habitantes  
Fuente SSA, 1997

## III.2 TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO.

Muchos de los aspectos del proceso de envejecimiento aún no han sido aclarados, especialmente los relativos a las causas que llevan al hombre a envejecer. Sin embargo, se han emitido teorías que pretenden explicar la etiología de este fenómeno encontrándose más de 300. Todo ello es el resultado natural de los rápidos progresos en el conocimiento del fenómeno biológico y de la aplicación de nuevos enfoques, métodos y técnicas en la investigación de dicho proceso; casi todos los descubrimientos importantes en biología celular y molecular han estimulado a una nueva familia de teorías del envejecimiento o han aportado nuevos avances en versiones de teorías ya establecidas. En el presente trabajo se citan las más importantes.<sup>5</sup>

A) Teorías basadas en los cambios de edad. En este grupo se encuentran teorías viejas y nuevas, las cuales estudian desde el origen los diferentes cambios de edad a lo largo de toda la vida, o aquellos cambios que muestren una definitiva acumulación con el tiempo. El método principal de prueba de estas teorías es comparando a jóvenes adultos y viejos y describiendo el deterioro de estructuras o funciones en organismos o tejidos viejos.<sup>5</sup> Las teorías más representativas de este grupo son las siguientes:

- I. Teorías de la estabilización estructural del enlace cruzado.
- II. Cambios estructurales pos- traducción y modificación de proteínas.
- III. Teorías basadas en los cambios cuantitativos de proteínas.
- IV. Cambios en la biosíntesis de proteínas.
- V. Cambios por la edad en el ARN Y ADN.
- VI. Cambios a nivel genético y celular.

Estas teorías han sido muy fructíferas en la explicación de los mecanismos del proceso de envejecimiento de un tejido específico, como es la aterosclerosis, la demencia senil, etc. Sin embargo no proponen una adecuada explicación para las grandes variaciones en las tasas de envejecimiento y esperanza de vida entre diferentes especies, ni responde a la pregunta de ¿por qué aparecen estos cambios?<sup>5</sup>

B) Teorías de la programación genética. Muchas teorías del envejecimiento consideran el ser una continuación de la morfogénesis pero de una forma diferente "de forma destructiva". Los argumentos en favor de estas teorías es que no necesitan de la descripción de muchos tipos de cambios con la edad de diferentes órganos y tejidos.<sup>5</sup>

Estas necesitan el estudio del control genético natural sobre la tasa de envejecimiento y esperanza de vida, los tipos de mutaciones que involucran cambios en la duración de la vida, observaciones morfogenéticas y procesos en desarrollo que continúan durante toda la vida, incluyendo la senescencia.<sup>5-7</sup> Algunas de las teorías de este grupo son:

- I. Teoría del suicidio programado ( apoptosis ).
- II. Teorías de la existencia de genes específicos y no específicos del envejecimiento.
- III. Teorías de la existencia de genes específicos de longevidad (longevidad determinada por genes, genes anti- envejecimiento ).
- IV. Teoría del envejecimiento pasivo, lentamente morfo genético.
- V. Teoría del programa morfo genético activo del envejecimiento unido a cambios del medio ambiente.

C) Teorías evolucionarias. Estas explican el amplio rango de variaciones especie-específicas en el tiempo de vida ( desde pocos días hasta cientos de años ). Las bases de estas teorías es que no necesitan del estudio de las diferencias entre organismos jóvenes y viejos, pero si necesitan investigar dentro de las diferencias naturales entre especies longevas y de poca vida las cuales pueden estar relacionadas con su envejecimiento.<sup>5</sup> Ejemplos de estas teorías son:

- I. Teorías sobre la tasa de vida y longevidad.
- II. Teorías que sugieren una correlación entre la tasa de crecimiento y de envejecimiento.
- III. Correlación entre la tasa de envejecimiento y los cambios a nivel genético.
- IV. Correlaciones del tiempo de vida con cambios a nivel molecular.
- V. Correlación positiva entre la duración, el desarrollo y el tiempo de vida.
- VI. Correlación entre el tiempo de vida y el nivel celular.
- VII. Correlación entre el tiempo de vida y las variaciones en la regeneración tisular, y la proliferación celular.

D) Teorías del envejecimiento " tejido específicas ". Aquí se incluyen numerosas teorías que han sido propuestas para explicar un modelo específico de envejecimiento en tejidos y células individuales, el cual es único y no puede ser generalizado. Las teorías anteriormente expuestas explican dicho proceso y los factores de longevidad de " organismos individuales ", sin embargo, es conocido que muchos órganos, tejidos y células diferenciadas tienen usualmente muchos patrones diferentes de cambios con la edad y diferentes tasas de envejecimiento. El envejecimiento del sistema nervioso por ejemplo, es muy diferente al de las arterias o al de la piel, y el de las células del cerebro tienen muy poco en común con el de las células rojas de la sangre (eritrocitos) en circulación, o el de células epiteliales activas dividiéndose en el intestino. En Gerontología, se necesita del estudio de todas esas formas de envejecimiento tejido específico y explicarlas desde una perspectiva evolutiva. El envejecimiento tejido específico es uno de los aspectos médicos más relevantes de la gerontología, ya que en la práctica los médicos no tratan a este, como un fenómeno general que hace mortal al individuo, sino con patologías específicas relacionadas con la edad, por ejemplo como la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, la falla renal, demencia senil, cáncer, disminución de la vista, pérdida de la audición así como muchas otras que aparecen en diferentes patrones en cada individuo<sup>5</sup>

La disminución de diversas funciones fisiológicas relacionadas con la edad tienen proporciones diferentes, no todas estas funciones al mismo tiempo son de importancia real para la longevidad.<sup>5</sup>

Muchos cambios con la edad son incompatibles con la continuación de la vida de animales en su medio ambiente natural ( como son la pérdida de la vista, de la audición o de los dientes ) no acortan la duración de la vida humana en la sociedad moderna. Analizando los cambios con la edad de órganos y tejidos individuales se condujo a teorías que fueron ideadas para explicar procesos que no son universales, por ejemplo hay varias teorías de la aterosclerosis, teorías de la carcinogénesis relacionadas con la edad, así como una serie de intentos para explicar la demencia senil, etc, más ellas frecuentemente complementan las teorías generales del envejecimiento.<sup>5</sup>

E) Teorías relacionadas con el daño primario. Las teorías del envejecimiento del cambio con la edad aparecieron porque fueron basadas originalmente en simples observaciones clínicas y fisiológicas. Una descripción del envejecimiento usualmente incluye la caracterización de numerosos cambios con la edad y fue natural sugerir que algunos de ellos tendrían primordial importancia. Cambios en la piel, pérdida de la vista, audición, cabello, etc, fueron de segunda importancia, ya que estos no conducen a la muerte. Cambios en el corazón, vasos sanguíneos, cerebro, riñones, sistema inmune, etc, fueron tratados con mucha mayor seriedad. En diferentes combinaciones estos cambios fueron unidos en las teorías del envejecimiento fisiológico, sin embargo los intentos por unir los enfoques bioquímicos, genéticos y moleculares sobre los cambios con la edad hicieron una pregunta natural: ¿ por qué aparecen estos cambios? además de preguntarse ¿ por qué estos cambios aparecen en células somáticas, órganos y tejidos y no en la línea germinal la cual es capaz de pasar células de generación en generación?.<sup>5</sup>

Esta claro para los biólogos, los cuales están interesados en el problema, que hay factores básicos dañinos, tanto externos como internos, los cuales generan cambios, y que la regeneración y capacidad de reparación de los tejidos son limitadas, particularmente por ser especializados, por lo que fue inevitable que las primeras explicaciones probadas para las causas de los cambios con la edad fueran relacionadas con productos tóxicos, internos y externos.<sup>5</sup>

Una de las primeras teorías tóxicas es la idea de la autointoxicación causada por productos de origen bacteriano de Metchnikoff, primeramente debida a procesos bacterianos a lo largo del intestino. Metchnikoff creía que un simple cambio en la acidez por el consumo de yoghurt podía inhibir la producción de toxinas bacterianas.<sup>5</sup> Tiempo después, cuando llegó el conocimiento de que las toxinas son productos intermediarios del metabolismo normal, se desarrollo una teoría más general del envejecimiento producido por toxinas. En adición a los factores de daño interno, algunos autores han tratado de relacionar el envejecimiento con el efecto perjudicial de algunos factores externos, como la radiación, el agua pesada, iones, metales pesados, etc.<sup>5</sup>

En su gran mayoría las teorías por factores de daño son válidas porque consideran el posible efecto de factores reales, cuyos efectos tóxicos pueden ser demostrados experimentalmente. Estas teorías esencialmente tratan de responder la pregunta de ¿por qué aparecen estos cambios con la edad ?, sin embargo todavía no pueden

explicar la pregunta crucial a cerca de las diferentes tasas de envejecimiento especie-específico.<sup>5</sup> Ejemplo de este grupo de teorías son:

- I. Teorías tóxicas y factores de daño de origen metabólico.
- II. Factores de daño intrínseco por reacciones químicas y biológicas en general.
- III. Factores de daño externo y del medio ambiente.
- IV.

Actualmente la más popular y muy probada teoría de daño es la teoría del envejecimiento causada por radicales libres (Harman 1956, 1981), la cual postula que los cambios en el envejecimiento son causados por las reacciones de los radicales libres generados por el metabolismo y que producen un ataque oxidativo, a proteínas, lípidos, ADN y demás moléculas orgánicas dañando la funcionalidad de muchos constituyentes celulares, provocando la aparición desde un envejecimiento prematuro hasta padecimientos tales como aterosclerosis, cáncer (causantes del 75% de las muertes en la segunda mitad de la vida), artritis reumatoide e hipertensión arterial, demencia senil, etc.<sup>5-7</sup> Por lo que no se descarta que los radicales libres puedan estar implicados en el proceso de osteoporosis.

### III.3. OSTEOPOROSIS.

En el transcurso de la vida se tienen cambios significativos importantes en el sistema corporal, el metabolismo del calcio es uno de los que frecuentemente se ven afectados en forma multifactorial provocando osteoporosis, cuya alteración es la más común de las enfermedades óseas metabólicas que con mayor frecuencia se encuentran subdiagnosticadas en el anciano.<sup>8</sup>

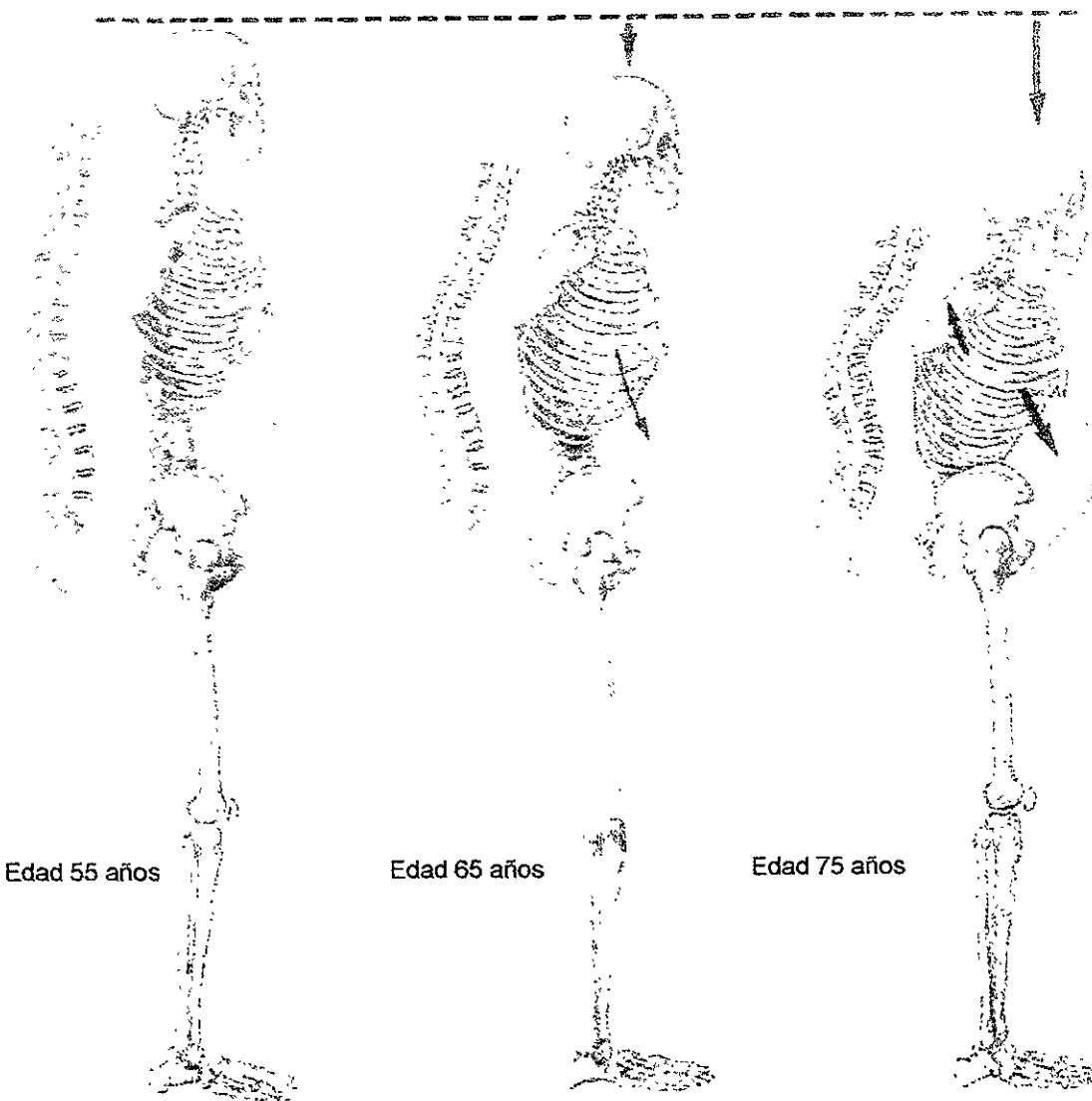
#### Definición.

La osteoporosis es definida, como la disminución de la masa ósea por unidad de volumen de hueso y deterioro de la microarquitectura del esqueleto, lo cual conduce a que se incremente la fragilidad del mismo, así como la susceptibilidad al riesgo de fractura.<sup>8-11</sup> Las zonas más afectadas son los cuerpos vertebrales, la parte distal del radio y el cuello del fémur, así como el húmero proximal. (Fig. 1 y 2).

El término "osteopenia" se refiere a la disminución de la masa ósea esquelética y osteoporosis se define como un compromiso grave del sistema óseo que llega a cursar fracturas patológicas con la presencia de factores predisponentes externos mínimos.<sup>8</sup>



Fig.2. Deformidad progresiva de la columna en la osteoporosis.



Fuente: Netter FH, 1990.

### III.3.1. EPIDEMIOLOGIA.

La osteoporosis es considerada como una enfermedad crónicodegenerativa. Por lo general, a partir de los 40 a 50 años de edad se observa una lenta reducción del hueso cortical en ambos sexos ( aproximadamente 0.3 a 0.5 % al año ). En las mujeres, la pérdida de hueso cortical se acelera alrededor de la menopausia, aparte de la pérdida dependiente de la edad. La pérdida de hueso trabecular se inicia a una edad más temprana en ambos sexos. Esta pérdida acumulativa de masa ósea oscila entre un 20 a 30 % en el varón y un 40 a 50 % en algunas mujeres.<sup>10</sup> La frecuencia e incidencia aumentan conforme aumenta la edad, asimismo la frecuencia y la incidencia varían de acuerdo a los criterios que se utilicen para definir la osteoporosis. En este sentido aplicando los criterios del comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud publicados en 1994.<sup>12</sup>(Tabla 3), en diferentes poblaciones se observa en cuanto a la incidencia y prevalencia de la osteopenia y de la osteoporosis que el 15% de los adultos jóvenes ( 30 a 40 años de edad ) tienen osteopenia y solo el 0.6% tienen osteoporosis. A los 60 -70 años solamente una de cada 9 mujeres tiene los huesos normales y una de cada 3 tiene osteoporosis, el resto tiene osteopenia. Después de los 80 años, 70% de las mujeres tiene osteoporosis. Cabe mencionar que la incidencia de fracturas osteoporóticas aumente con la edad, es mayor en la raza blanca que en la raza negra y mayor en mujeres que en varones.<sup>4</sup>

En este sentido se señala que más de 25 millones de norteamericanos cursa con osteoporosis, la cual es causa frecuente de fracturas, con predominio en la mujer y en la población caucásica, estimándose el costo de las fracturas por osteoporosis en 10 billones de dólares anualmente. En cuanto a México se refiere los datos estadísticos son muy escasos, sin embargo se señala que el 46% de mujeres postmenopausicas ( 4 millones ) presentan osteopenia y el 16% ( 1.4 millones ) cursan con osteoporosis, de las cuales la mitad ya ha tenido una fractura.<sup>4</sup>

Lo anteriormente dicho justifica el que se identifiquen aquellas personas con osteopenia ya que la intervención a este nivel tiene mucho menos costo asistencial.<sup>4</sup>

### III.3.2. CLASIFICACIÓN.

La osteoporosis puede ser en ocasiones una manifestación de otras enfermedades, como es el síndrome de Cushing, en algunos pacientes, o bien suele presentarse en ciertos trastornos hereditarios del tejido conectivo, como la osteogénesis imperfecta. Sin embargo en la mayoría de los casos no se identifica ninguna enfermedad. Una de ellas es la que ocurre en niños y adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal . Habitualmente esta variante se denomina osteoporosis idiopática. Aunque la mayor parte son de patogenia desconocida. La osteoporosis tipo I o postmenopáusica, es una osteoporosis relacionada con pérdida ósea acelerada de hueso cortical temprana en la postmenopausia, relacionada al déficit estrogénico y que afecta principalmente a

mujeres de edades entre los 50 a 70 años. La osteoporosis de tipo II o senil se detecta en una gran cantidad de mujeres y varones de más de 70 años, la patogenia es desconocida.<sup>8</sup> ( Tabla 4).

Tabla 3. Criterios de la Organización Mundial de la salud para definir la osteoporosis.

- 
- Normal: un valor para la densidad mineral ósea ( DMO,  $g/cm^2$  ) de no más de 1 desviación estándar ( DE ) por debajo del promedio para adultos jóvenes.
  - Baja masa ósea ( u osteopenia ): un valor para la DMO de más de 1 a 2.49 DE por debajo del promedio para un adulto joven.
  - Osteoporosis: un valor para la DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio de un adulto joven sin fractura.
  - Osteoporosis severa ( osteoporosis establecida ): un valor para la DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio para el adulto joven y la presencia de una o más fracturas por fragilidad.
- 

Fuente: Kanis J A, 1996.

### III. 3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS.

#### Composición y estructura del hueso normal.

El esqueleto no solamente es un almacén adaptable y bien articulado, sino también un banco de reserva mineral dinámica en el cual el organismo almacena su calcio y fosfato en formas metabólicamente estables y estructuralmente útiles. Las células del hueso ( osteoblastos, osteocitos y osteoclastos ) funcionan a la vez como trabajadores de la construcción y como banqueros metabólicos, papeles dobles que a menudo entran en conflicto.<sup>12</sup>

El osteoblasto, o célula formadora de hueso, mide aproximadamente 20  $\mu m$  de diámetro y contiene un solo núcleo excéntrico. Esta célula se origina de la unidad formadora de colonias de fibroblastos en la medula ósea ( CFU – F ), ( Fig. 3 ). Los osteoblastos requieren de un andamiaje ( perióstico, endóstico, trabecular o superficie haversiana ) sobre el que sintetizar la matriz orgánica ósea ( osteona ). En la síntesis de la matriz ósea, el osteoblasto fabrica grandes cantidades de fosfatasa alcalina ósea, una importante enzima.<sup>10,12,13</sup>

El osteocito maduro, derivado de un osteoblasto, es una célula ovalada de unas 20 a 60  $\mu\text{m}$  de longitud enterrada profundamente dentro de la matriz ósea mineralizada en una pequeña caverna denominada laguna. Numerosas prolongaciones se extienden desde la superficie celular y abandonan la laguna a través de una red de conductos o canaliculos.<sup>10,12</sup>

---

Tabla 4. Clasificación de la osteoporosis.

---

- Osteoporosis primaria: ( etiología desconocida y no asociada a enfermedad ).
- Osteoporosis postmenopáusica o tipo I ( mujeres de 50 a 70 años aproximadamente ).
- Osteoporosis senil o tipo II ( hombres y mujeres de 70 años y más )
- Osteoporosis secundaria a:
  - Causas hereditarias, anormalidades o enfermedades o alteraciones fisiológicas.
  - Hiperparatiroidismo
  - Enfermedad de Cushing
  - Mieloma múltiple
  - Hipertiroidismo endógeno y atrógeno
  - Hipercalciuria idiopática:
    - Secundaria a pérdida renal de calcio
    - Secundaria a pérdida renal de fosfatos
  - Malabsorción intestinal ( incluyendo gastrectomía parcial).
  - Deficiencia de 25- (OH) D:
    - Secundaria a enfermedad hepática crónica
    - Secundaria a terapia anticonvulsivante crónica ( difenilhidantoína y barbitúricos ).
  - Deficiencia de 1-25-(OH)<sub>2</sub> D, secundario a la pérdida asociada a la insuficiencia renal crónica
  - Hipofosfatemia del adulto
  - Insuficiencia renal crónica ( Osteodistrofia renal ).
  - Insuficiencia hepática crónica ( Osteodistrofia hepática )
  - Osteogénesis imperfecta tardía.
  - Hipogonadismo masculino ( síndrome de Klinefelter ).
  - Hipogonadismo femenino ( síndrome de Turner ).
  - Enfermedades que provoquen hipoestrogenismo secundario a anorexia y/o ejercicio:
    - Anorexia nerviosa y bulimia.
    - Amenorrea inducida por el ejercicio
  - Enfermedades que provoquen incapacidad física:
    - Paraplejía y hemiplejía
    - Inmovilización
    - Reposo prolongado en cama
  - Alcoholismo
  - Diabetes mellitus..
  - Artritis reumatoide
  - Enfermedad obstructiva crónica
  - Mastocitosis sistémica
  - Asociada con diversos medicamentos: Corticosteroides
  - Heparina
  - Anticonvulsivantes
  - Exceso de hormonas tiroideas
  - Hemocromatosis
  - Tumores malignos.

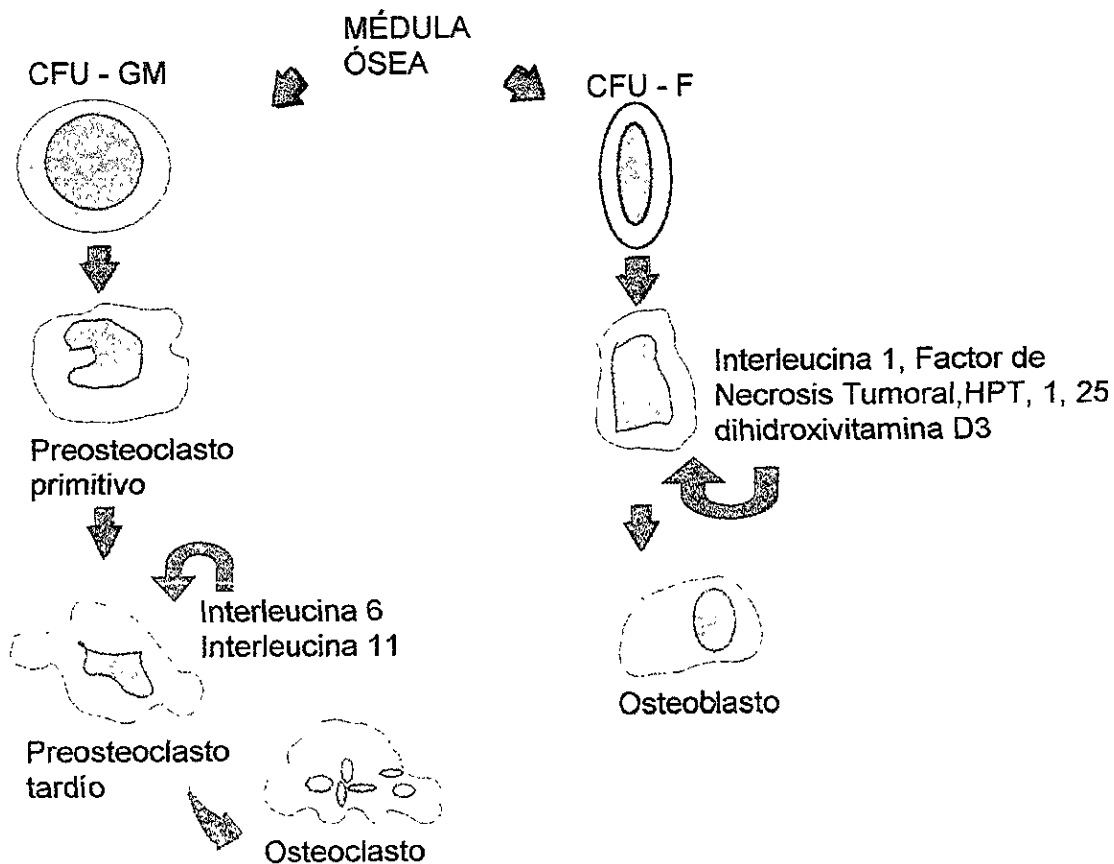
---

Fuente: Isselbacher KJ, 1994.

Muchas prolongaciones del osteocito se extienden en el sistema canalicular y toman contacto con las prolongaciones de otros osteocitos. Este extenso entramado de osteocitos y canaliculos desempeña un papel vital en el transporte de metabolitos celulares, en la comunicación entre células y en la regulación de la homeostasis mineral.<sup>10,12</sup>

El otro tipo de célula ósea, el osteoclasto, reabsorbe matriz ósea mineralizada. Esta célula es grande ( 100  $\mu\text{m}$  de diámetro ) y pueden llegar a tener hasta 100 nucleos por célula. Es rica en enzimas lisosomales ( incluyendo fosfatasa ácida ) y posee una membrana celular especializada ( borde en cepillo o fruncido ) en los lugares donde se produce la reabsorción activa de hueso. Esta célula se deriva de la unidad formadora de colonias monocito- macrófago ( CFU – F ) en la médula ósea. ( Fig. 3 )<sup>10,12,13</sup>

Fig.3 Diferenciación de células óseas. ( Unidad formadora de colonias granulocito macrófago: UFC- GM; unidad formadora de colonias de fibroblastos: UFC – F ).

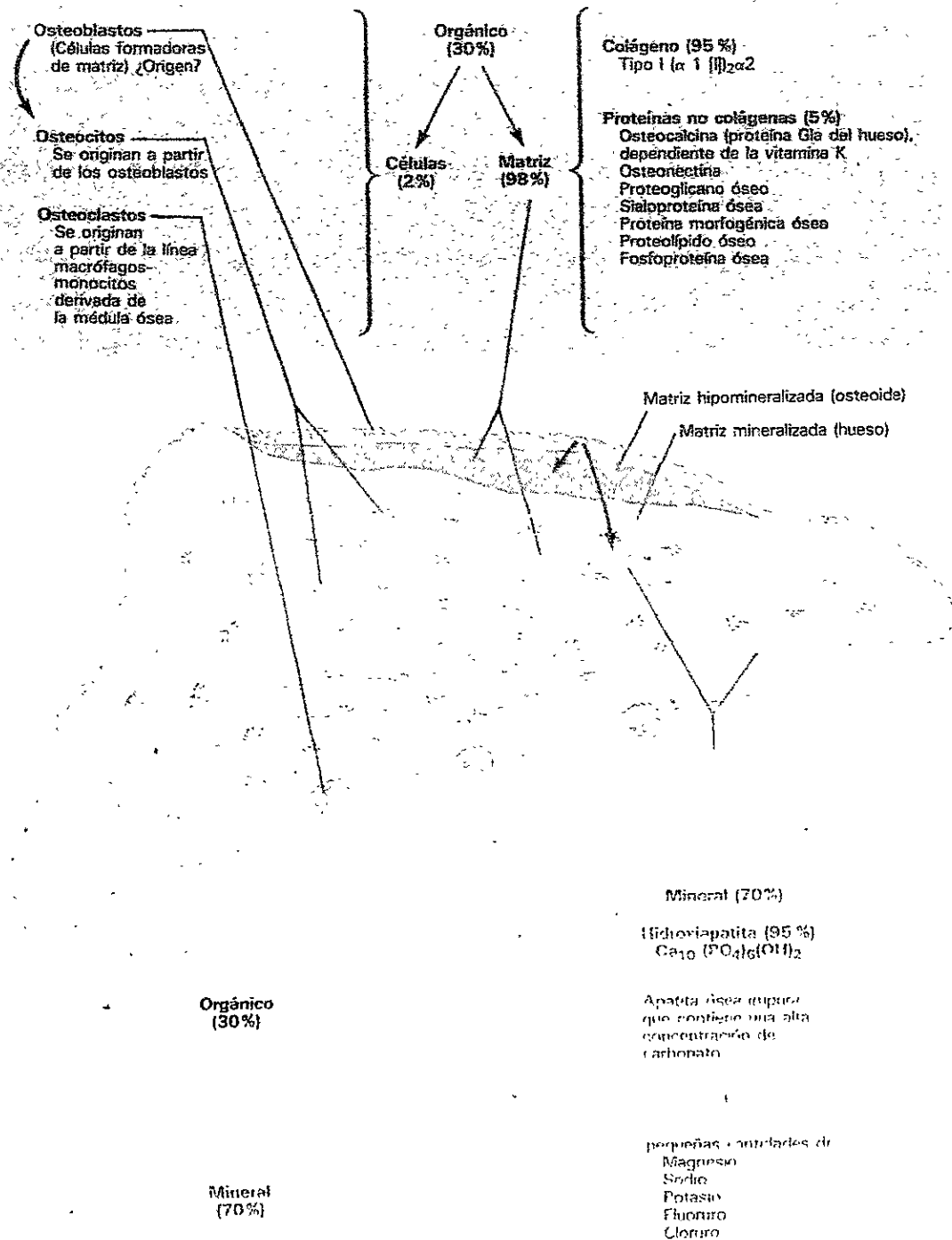


Fuente: Franklin H. 1995.

Las células óseas representan solo una pequeña porción ( 2% ) de todos los componentes orgánicos del hueso, la mayor parte del cual consiste de osteoide producido por los osteoblastos.<sup>12</sup>

El colágeno ( predominantemente del tipo I ) es el principal componente orgánico del hueso y representa el 95% del osteoide. Las proteínas no colágenas representan el otro 5 % y desempeñan un importante papel en el metabolismo óseo y en la mineralización de la matriz ósea. Las principales proteínas son: osteocalcina (proteína Gla ósea ), proteoglicano, proteolípido, sialoproteína y proteína morfogenética ósea. El componente orgánico del hueso ( células más matriz orgánica ) representa el 30 % (peso seco ). El componente inorgánico o mineral del hueso ( 70 % del peso seco ) consiste principalmente en un análogo de la hidroxiapatita ósea, que es más pequeña y menos perfecta en la distribución del cristal que la hidroxiapatita pura y es por tanto más fácilmente disponible para la actividad metabólica y para el recambio de líquidos corporales. Además de incorporar carbonato, la apatita ósea posee la capacidad de incorporar magnesio, sodio, potasio, cloruro, fluoruro y estroncio. ( Fig. 4).<sup>10,12</sup>

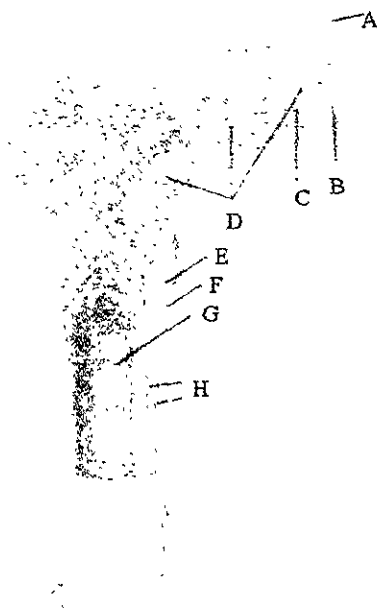
Fig. 4. Composición del hueso.



Fuente: Netter FH, 1990.

El esqueleto adulto contiene dos tipos de hueso, cortical ( compacto ) y trabecular ( esponjoso ). Estos dos tipos histológicos están representados en un hueso largo como el fémur. ( Fig. 5 ). La unidad fundamental del hueso cortical es la osteona, o sistema haversiano, una estructura cilíndrica que mide aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . La osteona consiste en capas concéntricas de laminillas óseas, las cuales miden aproximadamente de 2 a 3  $\mu\text{m}$  de grosor y rodean un sistema de Havers central, el cual contiene el aporte sanguíneo y nervioso del hueso. Las ramas laterales, denominadas conductos de Volkmann, llevan vasos sanguíneos de una osteona a otra. Cada laminilla, dentro de la osteona está cubierta por una población dispersa de osteocitos los cuales se comunican unos con otros por medio de finas extensiones. El hueso largo también contiene en su periferia laminillas circunferenciales periósticas, que son depositadas por la capa interna del periostio ( tejido conjuntivo fibroso denso). El hueso cortical es remodelado por células óseas en las superficies perióstica, endóstica y en los conductos de Havers, esta última superficie es muy importante en la remodelación del hueso ya que es la responsable de la densidad de la corteza ósea.( Fig. 6 ).<sup>12</sup>

Fig. 5. Tipos de hueso cortical y trabecular representados en un hueso largo típico como el fémur.



A. cartilago, B. Epífisis, C. Línea epifisaria, D. Hueso trabecular, E. Hueso cortical, F. periostio, G. Cavidad medular, H. Capilares en los conductos de Havers y de Volkmann. Fuente: Netter FH, 1994.



Por otra parte, en contraste con la estructura compacta del hueso cortical, el hueso trabecular es una malla compleja de placas y tubos que se entrecruzan. El hueso dentro de cada trabécula es hueso laminar maduro; los osteocitos están orientados concéntricamente y tienen una red canalicular bien desarrollada. El hueso trabecular está típicamente localizado en los extremos de un hueso. La cavidad medular bien definida de la diáfisis da lugar a una organización diferente. Las trabéculas óseas llenan toda la sección transversal del hueso, ocupando alrededor del 20 % de su volumen. En el extremo proximal del fémur, las trabéculas están dispuestas de forma bastante regular, reflejando las principales fuerzas mecánicas a las que el hueso está sometido. Cabe mencionar que el hueso cortical comprende el 80 % de la masa ósea esquelética, mientras que el hueso trabecular el otro 20 % restante. Sin embargo, debido a la amplia superficie del hueso trabecular su proporción volumen / superficie es unas diez veces mayor que la del hueso cortical. La actividad metabólica del hueso trabecular es casi ocho veces mayor que la del hueso cortical, lo cual ayuda a explicar porque algunos trastornos de la homeostasis esquelética ( enfermedades óseas metabólicas ) tienen un mayor efecto en el hueso trabecular que en el cortical. <sup>12</sup> (Fig. 7 ).

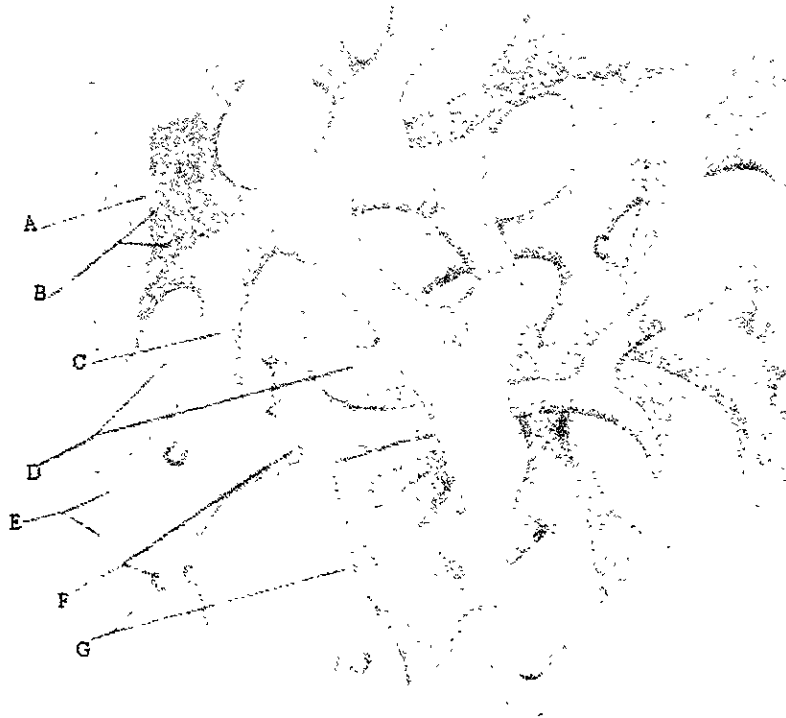
Fig. 6. Estructura del hueso cortical ( compacto ).



A. laminillas circunferenciales superiósticas externas, B. periostio, C. laminillas intersticiales, D. capilares en los conductos de Havers, E. arteria nutricia que pasa al agujero de la diáfisis, F. vena emisaria, G. capilares en los conductos de Volkmann, H. laminillas concéntricas de la osteona secundaria, I. laminillas circunferenciales internas, J. Arteria nutricia que eventualmente se junta con las arterias metafisarias distales, K. rama arteriolar periférica de la arteria nutricia, L. sinusoides que se observan al quitar la malla de la médula, M. malla de fibras reticulares, N. la arteria nutricia se junta eventualmente con las arterias metafisarias proximales, O. ramas arteriolas, P. trabéculas que se proyectan en la cavidad medular central.

Fuente: Netter FH, 1990.

Fig. 7. Estructura del hueso trabecular.



A. osteoide ( matriz hipomineralizada ), B. Osteoblastos activos que producen el osteoide, C. Osteoblastos inactivos ( células de revestimiento ), D. Los espacios medulares contienen células hematopoyéticas y grasa, E. osteocitos, F osteoclastos (en las lagunas de Howship ), G. Trabéculas.

Fuente: Netter FH, 1990.

## Remodelación ósea.

En el adulto maduro, el hueso está siendo renovado continuamente, así que la actividad neta de las células de resorción ósea es igual a la de las formadoras de hueso. La remodelación comprende el proceso de resorción ósea seguido por la formación ósea y proporciona un mecanismo para la autorreparación y la adaptación a la tensión. Las fases involucradas en la remodelación ósea han sido bien caracterizadas tanto para individuos sanos como para quienes padecen osteoporosis.<sup>4,10,12</sup> La primera fase de la remodelación ósea es la de activación y esta se lleva a cabo cuando un grupo de osteoclastos es atraído a un sitio sobre la superficie ósea. El término activación se refiere al evento y no a la actividad de los osteoclastos en sí. La frecuencia de activación describe la frecuencia con la cual los eventos de activación ocurren en las superficies óseas. En la salud, ocurre una activación cada 10 segundos aproximadamente, y su frecuencia determinará en gran medida el número de nuevos sitios de remodelación presentes en el tejido óseo. Posteriormente sigue la fase de resorción, en la cual los osteoclastos horadan una profundidad de hasta 20  $\mu\text{m}$ / día en la superficie del hueso canceloso. Durante este tiempo el grupo de células osteoclasticas excava una cavidad de hasta 40-60  $\mu\text{m}$  durante 4- 12 días. De ahí en adelante las células multinucleadas desaparecen y son reemplazadas por células mononucleadas, las cuales parecen ser capaces de alguna resorción, suavizando la cavidad. Durante los siguientes 7- 10 días, una capa de sustancia de cemento es depositada, la cual es rica en proteoglicanos, glicoproteínas y fosfatasa ácida; pero pobre en colágeno. Esta se denomina la fase de reversión, que describe el lapso entre el cese de la resorción ósea mediada por osteoclastos y la formación ósea, (Fig. 8 ).<sup>10,13</sup>

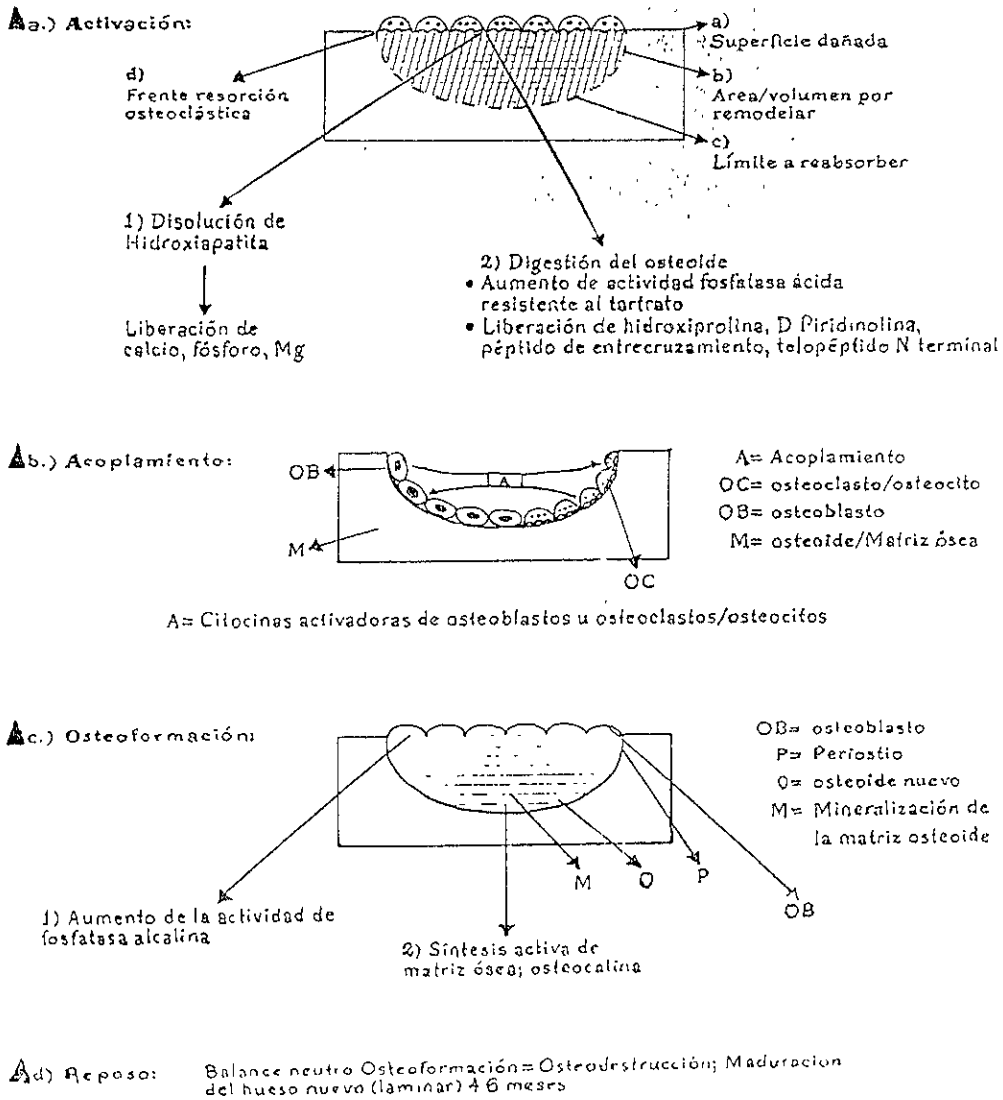
La fase de acoplamiento se da, cuando los osteoblastos son atraídos hacia la superficie erosionada que más adelante sintetiza una matriz osteoidea. Los osteoblastos forman una capa de células dentro de la cavidad de resorción y sintetizan capas de una matriz osteoidea que comprende tejido óseo no mineralizado y otras proteínas matriciales.<sup>10,13</sup>

En la fase de mineralización, unos días después del inicio de la formación de la matriz por los osteoblastos, el osteoide recién formado sufre una mineralización. La demora entre el comienzo de la síntesis matricial y el inicio de la mineralización es responsable de la aparición del osteoide en el hueso normal durante la cual ocurre la maduración del osteoide al igual que la incorporación de otras proteínas óseas. Cuando la síntesis matricial está completa, la morfología de estos cambia, volviéndose elongados durante la mineralización. Cuando se logra la mineralización los osteoblastos en reposo se vuelven aplastados y completan así la secuencia de la remodelación.<sup>10</sup>

La secuencia de remodelación en ambos huesos canceloso y cortical involucra una serie organizada y focalizada de eventos celulares denominadas unidades de remodelación ósea ( URO ). La finalización de la actividad de una URO resulta en la creación de una unidad estructural ósea ( UEO ). Para el hueso cortical; la UEO

es un osteón o sistema de Havers secundario de forma cilíndrica. En el hueso canceloso, la UEO es plana, con un grosor de 440  $\mu\text{m}$  y un área de 0.5 - 1.0 mm cuadrados. El grosor de una UEO completa es relativamente constante y se llama grosor de la pared. Este se reduce en algunas formas de osteoporosis, lo que denota una disminución en la cantidad de hueso formado dentro de cada cavidad de resorción.<sup>4,10,12,13</sup>

Fig. 8. Ciclo de remodelado óseo en la unidad estructural ósea.



## Remodelación y pérdida ósea en la osteoporosis.

Con frecuencia se considera que la osteoporosis es un tipo de atrofia ósea. Mientras que ello puede describir el resultado final, los eventos que tienen lugar en el hueso durante y después de la menopausia incluyen un incremento generalizado en su actividad. Los estudios en mamíferos indican un aumento en la actividad celular de las superficies óseas de dos a tres veces, debido a un aumento en la frecuencia de activación que ocurre después de una deficiencia de estrógenos. El número de osteoclastos se incrementa en la osteoporosis de dos a tres veces en promedio. Puesto que esto está asociado con un aumento en la frecuencia de activación de la remodelación ósea, también es probable que el número de osteoclastos que se diferencian dentro de cada bahía de resorción también aumenten en la postmenopausia temprana. El efecto neto es que no sólo aumenta la extensión de la resorción, sino que la profundidad de la cavidad de resorción aumenta a la vez. Un incremento en la profundidad de erosión, si es suficiente, puede transectar los elementos trabeculares, y la perforación de la placa trabecular es una característica conspicua en el hombre.<sup>10</sup>

Como en la remodelación ósea, la resorción por los osteoclastos es seguida por la formación de hueso nuevo. El número de osteoblastos se incrementa para emparejar el aumento en la superficie de resorción, pero después de la menopausia se manifiesta una disminución en la tasa de aposición mineral y el desempeño de los osteoblastos individuales es menos de lo normal. La forma en que los estrógenos afectan el desempeño de los osteoblastos no es aún conocida. Puede que sea un efecto directo, pues existe evidencia de que los osteoblastos poseen receptores para estrógenos.<sup>4,10,12</sup>

Cuando la remodelación se completa, el grosor de la unidad estructural se denomina grosor de la pared. En mujeres, el grosor de la pared disminuye con la edad y la disminución es más marcada en la osteoporosis inducida por corticosteroides durante la inmovilización o en la mielomatosis, lo cual indica que cada cavidad de erosión se llena con un volumen óseo pequeño pero finito. Sí la profundidad de la erosión también aumenta, la pérdida ósea es acentuada. Cuando la cavidad de erosión es superficial, ocurrirá poca pérdida ósea. La cantidad de osteoide presente en hueso osteoporótico es mayor de la que se ve en los huesos sanos. Ello no implica necesariamente la presencia de osteomalacia, la cual es un defecto en el proceso de mineralización. Una renovación ósea acelerada aumenta la frecuencia de todos los eventos en la superficie ósea, incluyendo la extensión superficial del osteoide. La osteomalasia es más común en los ancianos y, cuando está presente, puede complicar la osteoporosis y contribuir a la fragilidad esquelética.<sup>4,10,12</sup>

## Mecanismos de la pérdida ósea.

En la osteoporosis postmenopausica, o en respuesta a la inmovilización, el incremento en la renovación ósea tiene varios efectos sobre la masa mineral ósea. El proceso de remodelación ósea implica un déficit óseo neto ( hasta que las cavidades de resorción sean completamente llenadas ), así que el volumen esquelético faltante en cualquier momento aumentará proporcionalmente según el número de URO funcionales. El déficit esquelético se denomina espacio de resorción y es equivalente a 7.6 g de calcio o 0,76 % del total de calcio corporal.<sup>4,10</sup> Otra consecuencia del incremento en la remodelación ósea se relaciona con el posterior descenso en el tiempo de renovación del esqueleto. Ocurre un aumento en la densidad mineral ósea durante uno ó dos años después de que la unidad de remodelación aparentemente se completa. Si se acelera la renovación ósea, una cantidad proporcionalmente mayor de volumen óseo es ocupada por UEOs jóvenes en vez de antiguas. En consecuencia, la proporción de hueso inmaduro e incompletamente mineralizado aumentará. Por estas razones, el contenido mineral óseo puede ser profundamente afectado por cambios en la renovación ósea solamente.<sup>4</sup>

### Masa ósea pico.

La masa ósea pico ( máximo nivel de crecimiento óseo codificado genéticamente), se define como el máximo nivel de masa ósea alcanzada durante el crecimiento esquelético normal y constituye un parámetro importante en relación a la pérdida de masa ósea relacionada con la postmenopausia y/o el envejecimiento.<sup>4,10,13,14</sup>

El crecimiento es más prominente en los primeros años después del nacimiento y de ahí en adelante en el arranque de crecimiento en la adolescencia. Esta es una de las razones por la cual se cree que los factores nutricionales son particularmente importantes en estos periodos para el desarrollo esquelético. En estos momentos las demandas de calcio son particularmente altas, pero son menos marcados de lo que podría sugerirse por el aumento en la estatura. Esto es debido a que la actividad de remodelación también aumenta, lo que a su vez incrementa la porosidad cortical y el espacio de resorción. Por lo tanto, el contenido mineral óseo aumenta menos de lo esperado para el incremento en el tamaño del esqueleto. Cabe mencionar que la fase entre el cese del crecimiento esquelético longitudinal y el logro del mineral o masa ósea pico ha sido denominada consolidación. Estudios recientes sugieren que la consolidación continúa hasta la tercera década de la vida alcanzando un pico entre los 25 - 35 años de edad, el cual se mantiene constante durante los 10 - 15 años siguientes, y a partir de esta edad comienza a disminuir la masa ósea.<sup>4,10,13,14</sup>

Con referencia a lo anteriormente dicho, se ha sugerido que muchos factores influyen el logro de la masa ósea pico. Sin embargo, es importante señalar que un esqueleto pequeño no implica necesariamente un riesgo de fractura en el

transcurso de la vida. Entonces los factores que determinan el tamaño esquelético no son necesariamente los que determinan la fragilidad esquelética.<sup>14</sup>

A continuación se mencionan los factores que se consideran como determinantes de la masa ósea pico ( + denota un factor protector; - uno de riesgo; y +- que existe evidencia para ambos ).<sup>14</sup>

Genéticos:

Racial ( menor riesgo en los negros )

Historia familiar ( - )

Nutricionales:

Calcio ( +- )

Vitamina D ( + )

Malnutrición ( - )

Ejercicio:

Actividad física diaria ( + )

Inmovilización ( - )

Vuelo en el espacio ( - )

Otros factores ambientales:

Tabaquismo ( - )

Factores hormonales:

Demora de la pubertad ( - )

Insuficiencia gonadal primaria ( - )

Insuficiencia gonadal secundaria ( - )

uso de anticonceptivos orales ( + )

Multiparidad ( + )

Tensión a la menstruación ( - )

Factores que predisponen o aumentan el riesgo de padecer osteoporosis.

Esta confirmado en algunos estudios que, diversos factores están involucrados en el origen y desarrollo de la osteoporosis, tales como: una nutrición inadecuada por deficiencia de calcio y / o fósforo en la dieta o debida a una mala absorción, deficiencia de vitamina D, administración excesiva de flúor y deficiencia de estrógenos. Asimismo existen otros factores relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea y el aumento de riesgo de fractura por osteoporosis, tales como el tabaquismo, alcoholismo, inactividad física, factores genéticos etc.<sup>10,13-15</sup> Se ha demostrado que la masa ósea pico y el grado de pérdida ósea provocada por la menopausia, así como el envejecimiento determinan la aparición de osteoporosis.<sup>10,16</sup> Mientras mayor sea el pico de masa ósea codificado

genéticamente, la masa ósea declinará hacia aquellos valores que aumentan el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas en etapas más tardías.<sup>10,16</sup>

Por otra parte algunos reportes plantean que los niveles de la hormona paratiroidea ( PTH ) inmunoreactiva en suero y de la PTH bioactiva aumentan con la edad, lo que conduce a una mayor deficiencia en la absorción del calcio, la cual si no es tratada a tiempo puede provocar grados de hipocalcemias suficientes para que aparezca un hiperparatiroidismo crónico. A su vez, se ha comprobado que durante el hiperparatiroidismo, aumenta la velocidad de remodelación ósea. Una acelerada remodelación ósea provoca una pérdida acelerada de hueso, siempre que, el desequilibrio intrínseco de la remodelación favorezca más el proceso de resorción ósea que el de formación. El hiperparatiroidismo secundario es la alteración endocrina que con mayor frecuencia se ha encontrado en pacientes con uremia. El hiperparatiroidismo secundario provoca un aumento de la actividad osteoblástica y osteoclástica, y ello finalmente puede conducir al desarrollo de la osteoporosis.<sup>4,10,13-16</sup>

En cuanto se refiere a los corticosteroides, está comprobado que estos medicamentos si se administran por largo tiempo, pueden causar pérdida progresiva del hueso trabecular provocando fracturas de cadera y vertebrales. La etiología de la osteoporosis inducida por el uso crónico de estos medicamentos es aún desconocida aunque se ha reportado que estos disminuyen la absorción intestinal del calcio y los niveles de la calcitonina, aumentan la calciuria y los niveles de PTH. También limitan el crecimiento esquelético inhibiendo la formación ósea. La supresión de la formación ósea ha sido atribuida a una inhibición directa de la conversión de los precursores celulares a osteoblastos. Las células como los osteoblastos tienen receptores para corticosteroides y de esta forma ejercen un efecto de inhibición directa en la replicación y diferenciación osteoblástica. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios histomorfométricos que muestran disminución de la osteogenesis.<sup>4,10,13-16</sup>

El aumento de la resorción ósea está parcialmente explicado por la activación de los osteoclastos mediada por la PTH. El aumento de los niveles de la PTH se debe a la inhibición intestinal de calcio y al aumento de la pérdida de éste en la orina ya que los corticosteroides ejercen un efecto directo sobre el riñón. Por otra parte, además los corticosteroides reducen los niveles de las hormonas sexuales, lo que también aumenta la resorción ósea. Estos fármacos alteran la función gonadal por inhibición de la secreción de gonadotropina pituitaria y por su efecto directo en ovarios y testículos.<sup>10,13-16</sup>

Por otra parte la inactividad física es otro de los factores de riesgo para desarrollar la osteoporosis. Los ejercicios que favorecen el desarrollo muscular resultan beneficiosos en el aumento de la densidad ósea ya que la masa muscular y la masa ósea están correlacionadas positivamente entre sí. Asimismo, varios estudios han demostrado que la realización sistemática de ejercicios físicos



promueve un aumento en la densidad ósea de algunos sitios esqueléticos. Los mecanismos por los cuales la actividad física aumenta la densidad ósea son aún desconocidos, pero se han presentado algunas hipótesis, una de estas sugiere que existen cargas eléctricas inducidas en las superficies cóncavas y convexas del hueso, que lo arquean. El calcio y el fósforo se acumulan en el área cargada negativamente y son resorbidos del área con carga positiva.<sup>10,13-15</sup>

Otros factores como el tabaquismo, especialmente en los fumadores de cigarrillos, constituye un factor de riesgo significativo en la osteoporosis. Algunos estudios han demostrado que fumadores entre edades de 60 y 69 años pierden hueso cortical en una razón promedio de 1.02% anual, mientras que los no fumadores pierden un 0,69% anual, lo cual es una diferencia estadísticamente significativa.<sup>15-17</sup> Asimismo, varias investigaciones han confirmado que el alcoholismo está asociado a una disminución de la masa ósea y de la DMO tanto en mujeres como en hombres. El consumo de alcohol también ha sido asociado a una mayor incidencia de fracturas de cadera ya que constituye una de las causas principales de la ocurrencia de fracturas óseas relacionadas con la edad.<sup>10,13-17</sup>

### III.3.4. ENDOCRINOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LA OSTEOPOROSIS.

Las perturbaciones en la homeóstasis del calcio y el fósforo en la mayor parte de las formas de osteoporosis son relativamente sutiles, como lo son las perturbaciones en el metabolismo esquelético. Sin embargo, es importante que conozcamos los cambios que se dan en el metabolismo de calcio y fósforo reportados en la osteoporosis, comparados con los antecedentes de la regulación de la homeóstasis de estos electrolitos en la salud.<sup>10</sup>

#### Regulación de calcio, fósforo y magnesio.

El calcio es el electrolito que más abunda en el organismo humano, principalmente por su alta concentración en el esqueleto. El calcio es un ion divalente que predomina en el exterior de las células y es fundamental para muchas funciones fisiológicas ( Actividad neuromuscular adecuada, coagulación sanguínea, el metabolismo óseo, preservación de la integridad funcional de las membranas celulares, funciona también como segundo mensajero intracelular, de manera similar al AMPc ).<sup>18,19</sup>

En el hueso, el calcio se combina con el fósforo para formar la estructura cristalina de hidroxiapatita, una sal compleja de fosfato de calcio que tiene la fórmula general  $Ca_{10} ( PO_4 )_6 ( OH )_2$ . En el hueso, se lleva a cabo resorción y formación ósea. La resorción ósea como ya se mencionó anteriormente es mediada por células osteoclasticas que descomponen el cristal de hidroxiapatita para así liberar el calcio y el fósforo al líquido extracelular. La formación de hueso es mediada por células osteoblasticas y ocurre en respuesta al esfuerzo y la tensión en cualquier sitio en que se requiera hueso.<sup>8,10,18</sup> Solo el 0.03% del calcio total del organismo se encuentra en el plasma, en donde su concentración va de 8.08 a 10.4 mg/mL.

(1.4 - 3.12 mmol/L ) en personas jóvenes adultas y de 5.6 a 12.48 mg/mL ( 0.8 - 1.3 mmol/L ) en personas senectas.<sup>20,21</sup>

El calcio sérico total se encuentra en tres formas: enlazado con proteínas ( 46% ), formando complejos con citratos , fosfato, lactato y sulfato ( 7% ); y libre o ionizado ( 47% ). La albúmina constituye cerca del 80% del calcio enlazado con proteínas y las globulinas constituyen el restante 20%. La única forma con actividad fisiológica es el calcio ionizado, cuya concentración sérica la preserva un estricto mecanismo de regulación. Las variaciones de los niveles de proteína sérica alteran la concentración de la fracción enlazada con proteínas y por lo tanto los niveles de calcio total. Sin embargo la fracción ionizada permanece normal y el paciente no presenta síntomas. Debido al efecto de las proteínas en los niveles totales de calcio, es necesario tomar en cuenta los niveles de proteína sérica para la interpretación correcta de los niveles de calcio total en suero. El nivel aproximado de calcio ionizado se calcula considerando que 1g de albúmina sérica se enlaza aproximadamente con 0.8 mg de calcio. El calcio sérico se ajusta corrigiendo la reducción de albúmina con la siguiente fórmula:

Calcio ajustado (mg/100 mL)= Calcio total (mg/100mL) - Albúmina (g/100mL)+ 4

Cabe mencionar que el estado ácido básico del organismo también influye en el enlace de calcio con albúmina. El efecto de la alcalosis es reducir la concentración de calcio ionizado, lo que puede producir hipocalcemia sintomática. Una variación de 0.1 unidades de pH altera la fracción de calcio ionizado por 0.16 mg/100mL. En casos de acidosis, el exceso de H<sup>+</sup> se enlaza con la albúmina y libera el calcio enlazado con proteínas lo que produce un incremento en la fracción ionizada. Estos cambios significativos de la fracción ionizada debido a anomalías ácido básicas ocurren sin que se produzcan cambios correspondientes en el calcio total.<sup>10,15,16,18</sup>

Por otra parte en lo que se refiere al fósforo, este abunda en el organismo como anión intracelular y extracelular. Intracelularmente, existe en forma de fosfato orgánico en combinación con lípidos y proteínas. En forma de fosfolípidos y fosfoproteínas, el fósforo es esencial para la integridad estructural de la membrana celular y es un componente importante de los ácidos nucleicos y de los nucleótidos de alta energía como ATP. La mayor parte del fosfato extracelular (85%) se localiza en los huesos, donde se combina con el calcio en la hidroxiapatita. Casi el 85% del fosfato sérico existe como monofosfato inorgánico (HPO<sub>4</sub><sup>-2</sup>) o fosfato diácido ( H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> ). La relación de HPO<sub>4</sub><sup>-2</sup>/ H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> al pH del organismo de 7.4 es de 4 : 1. En estas formas actúa como principal amortiguador del sistema urinario para facilitar la excreción de H<sup>+</sup>. El restante 12-15% está enlazado con proteínas.<sup>20,21</sup> El fosfato está presente en el plasma en una concentración que va de 2.48 a 4.03 mg/dL o 0.8 - 1.3 mmol/L en personas

adultos jóvenes y de 1.085 a 4.278 mg/dL o 0.35 - 1.38 mmol/L en adultos mayores.<sup>21</sup>

En lo que se refiere al magnesio, este es predominantemente un catión intracelular. 16% del magnesio del cuerpo está en el hueso, y el restante es dividido equitativamente entre el músculo y otros tejidos blandos. Solamente el 1% del magnesio del cuerpo está en la sangre. El magnesio es esencial para la activación de la molécula de adenosin trifosfato ( ATP ), la cual provee la energía básica para que se lleve a cabo la función celular. Este catión también está íntimamente relacionado a la síntesis intracelular de ARN y ADN.<sup>11,19</sup>

**Metabolismo:** El magnesio es absorbido a través del tracto intestinal a nivel del intestino delgado aunque puede participar también el colon, y su excreción urinaria depende de la ingesta dietética y la absorción intestinal. Si la función renal es normal, durante la deprivación de magnesio se pierde menos de 1 mEq/ día del ion en la orina. La hormona paratiroidea ( PTH ) incrementa los valores de magnesio en el suero ya que posiblemente lo moviliza desde el hueso. Cabe mencionar que una concentración baja de este ion en suero hace que se incremente la concentración de esta hormona en el suero. La deficiencia de magnesio puede conducir a un hipoparatiroidismo e hipocalcemia secundaria.<sup>11,19</sup> La concentración de magnesio en suero va de 1.89 a 2.47 mg/dL o 0.78 - 1.02 mmol/L en adultos jóvenes y de 1.21 a 3.32 mg/dL o 0.5 - 1.37 mmol/L en adultos mayores.<sup>21</sup>

Cabe mencionar que aunque las tasas de formación y resorción ósea obviamente se perturban en la osteoporosis, existen notablemente pocos cambios en el calcio plasmático y el metabolismo de fosfatos en la osteoporosis no complicada. Hay un pequeño aumento en el calcio sérico en el estado postmenopáusico inmediato, lo que parece ser en parte , debido a cambios en el enlace proteico. Sin embargo los cambios en el calcio son pequeños , y las concentraciones de calcio y fosfatos caen típicamente dentro de los valores de referencia del laboratorio. Si el calcio plasmático es anormal en presencia de osteoporosis, esto indica ya sea un trastorno adicional o la presencia de un desorden que da lugar a una causa secundaria de la osteoporosis.<sup>10,18,20</sup>

Transporte de calcio hacia y desde el líquido extracelular ( LEC ).

Con excepción de la mujer embarazada o lactante, los principales flujos de calcio hacia y desde el LEC ocurren a través de la mucosa intestinal, hueso y los riñones.<sup>10,18,20</sup>

**Intestino.** El calcio entra al cuerpo normalmente sólo por absorción intestinal. La verdadera absorción de calcio es mayor que la absorción neta, porque algo de calcio se devuelve al lumen intestinal en las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales. Entonces a partir de una ingesta dietética diaria promedio de 25 mmol

(1g), aproximadamente 10 mmol son absorbidos. Esto es compensado por secreciones intestinales que equivalen a 5 mmol (2g) diarios, lo que resulta en un transporte neto hacia el acervo del LEC de 5 mmol. Cabe mencionar que la disponibilidad del calcio para absorción depende de varios factores dietéticos, incluyendo la presencia de fosfatos, oxalatos, grasas y fitatos que se ligan al calcio y lo hacen menos disponible para la absorción.<sup>10,18</sup>

La absorción ocurre a lo largo del intestino delgado y depende tanto del proceso de transporte activo como del de difusión. Los sitios principales para el transporte activo son el duodeno y la parte superior del yeyuno, y dependen de la vitamina D. Sin embargo ya que el duodeno es relativamente corto si se le compara con el resto del tracto gastrointestinal, es probable que más calcio sea absorbido en sitios distales de este, que al menos con ingestas dietéticas normales. Es importante mencionar que los cambios en la absorción de calcio y en el metabolismo de la vitamina D ocurren con la edad, y esto ha conducido al punto de vista según el cual la osteoporosis puede deberse en parte a una deficiencia en el metabolismo o la acción de la vitamina D.<sup>10,18</sup>

Hueso. En el adulto maduro, no se gana ni se pierde calcio, los huesos y los tejidos blandos no contribuyen ni a una ganancia neta ni a una pérdida neta de calcio desde el LEC. Por lo tanto la cantidad, de hueso absorbido da cuenta de unos 5 mmol de calcio diarias, lo que equivale exactamente a la cantidad de hueso formado. Siempre y cuando el calcio sérico sea estable, la excreción total de calcio refleja la entrada neta del calcio al LEC. Principalmente de fuentes intestinales y esqueléticas. Si los pacientes están en el estado de ayuno (usualmente durante la noche) y la orina se colecta después de éste, adelante en el estado posabsortivo, la excreción urinaria refleja más cercanamente el flujo neto del calcio del hueso. Es importante mencionar que la excreción urinaria de calcio en ayunas es alta en la osteoporosis, y disminuye con un tratamiento efectivo.<sup>10</sup>

Riñón. Este órgano es sumamente importante para la excreción del calcio del cuerpo. La cantidad de calcio que se filtra es grande, y en su mayoría este es reabsorbido, excretándose de 1 a 3% solamente en la orina. Estos grandes flujos a través del riñón, hacia y desde el compartimento del LEC, significan que cambios pequeños en la reabsorción tubular renal pueden tener efectos profundos en la concentración de calcio del LEC, ya que la reabsorción está bajo control hormonal principalmente de la PTH, ha conducido al punto de vista de que el riñón es un órgano importante en la regulación del calcio plasmático.<sup>10</sup>

En la osteoporosis, un aumento en la resorción ósea incrementa el calcio sérico, que a su vez suprime la secreción de PTH y disminuye la reabsorción tubular renal de calcio. Mientras mayor sea la tasa de resorción ósea, mayor será el efecto del reto hipercalcémico y es un importante mecanismo de ahorro. Entonces, la presencia de hipercalcemia en la osteoporosis usualmente denota ya sea una osteolitis masiva o la secreción de hormonas tales como PTH o péptidos

relacionados con la PTH ( PrHPT ), las cuales por si mismas aumentan la reabsorción tubular renal de calcio.<sup>10</sup>

### Biosíntesis y metabolismo de la hormona paratiroidea ( PTH ).

La PTH se sintetiza como pre-hormona y está formada por 115 aminoácidos. Esta se rompe de inmediato para producir una pro-hormona de 90 aminoácidos. La pro-PTH se encuentra en el interior de vesículas secretorias y es ahí en donde se desprenden seis o más aminoácidos para producir la forma de PTH que es secretada a la circulación, la cual tiene una vida media de 15 a 20 minutos. El hígado y los riñones producen por lo menos dos de los fragmentos principales de la PTH en circulación. Los fragmentos de la PTH en circulación son : 1) moléculas intactas de PTH, 2) fragmento terminal carboxílico, 3) fragmento terminal amínico, de los cuales solamente tienen actividad biológica los fragmentos numerados como 1 y 3. La concentración de calcio ionizado en circulación es el principal mecanismo de regulación para la síntesis y secreción de la PTH. Los niveles altos de calcio inhiben la PTH, mientras que los niveles bajos la estimulan. Un nivel bajo de magnesio en suero estimula la secreción de la PTH; sin embargo el nivel bajo puede impedir la liberación de la PTH y la respuesta de los tejidos a ésta. Los niveles altos de fósforo en suero también estimulan la secreción de la PTH. En realidad este es un mecanismo indirecto debido a que el alto contenido de fósforo deprime el calcio en el suero.<sup>10,18,21</sup>

Mecanismo de acción. La PTH produce efectos en tres tejidos: huesos, riñón e intestino. Su mecanismo de acción es enlazarse con un receptor de la membrana celular para activar la ciclasa de adenilo o facilitar la entrada de calcio a la célula. La PTH actúa sobre el riñón para aumentar la reabsorción tubular de calcio y disminuir la reabsorción tubular de fosfatos, en consecuencia se eleva el calcio plasmático y hay una caída en los fosfatos plasmáticos. Esta hormona también estimula a la enzima 1 -hidroxilasa, responsable de la producción de calcitrol, lo que lleva a una absorción intestinal aumentada de calcio y posiblemente a la liberación de calcio óseo. La función renal declina con la edad, la cual puede afectar el metabolismo de la PTH. Los niveles de PTH aumentan con la edad. Es posible que el daño renal intrínseco a la 1 -hidroxilasa deteriore la producción de calcitrol, disminuya la absorción intestinal de calcio, baje el calcio sérico y estimule la secreción de PTH. ( Aunque no se conoce totalmente la actividad de la hormona en el hueso, bajo la influencia de esta se produce resorción ósea seguida de inmediato por un incremento de la formación ósea, esto implica que si hay un aumento en la concentración de la PTH en la vejez, por lo tanto habrá un aumento en la resorción ósea normal.<sup>10</sup>

### Calcitonina.

En humanos, la calcitonina es producida principalmente por las células C de la tiroides. Es una hormona peptídica que contiene 32 residuos de aminoácidos con un puente de disulfuro entre los residuos de cisteína en las posiciones 1 y 7. La

secuencia completa es esencial para la actividad biológica y la estructura genética de la hormona humana ha sido elaborada. Existen varias diferencias en la composición de aminoácidos de las calcitoninas de distintas especies y éstas están asociadas con sus diferentes potencias. La calcitonina circula en el plasma de forma heterogénea, lo que causa muchos problemas en la evaluación de su función biológica, lo mismo que en su papel en la patogénesis de la osteoporosis, ya que los valores medidos por radioinmunoensayo varían ampliamente, y se encuentran diferencias entre los centros, tanto cuantitativas como cualitativas.<sup>4,10,22,23</sup>

Son varios los agentes que afectan la secreción de calcitonina entre ellos se encuentran el calcio, hormonas gastrointestinales como colecistoquinina, enteroglucagon, gastrina, agentes B- adrenérgicos y alcohol. Una acción obvia de la calcitonina es la inhibición de la resorción ósea, y por lo tanto la disminución del calcio plasmático. Cabe mencionar que la exposición de los osteoclastos a la calcitonina causa la invaginación del borde de cepillo, la retracción de la superficie ósea y una disminución en su motilidad. Aunque la acción más obvia de la calcitonina, en mamíferos, es la inhibición de la resorción ósea, también tiene efecto en otros sitios. En el riñón disminuye la absorción tubular renal del calcio, fosfatos, magnesio y potasio y de una variedad de otros iones, además de que es un diurético potente. También inhibe la secreción de varias hormonas gastrointestinales. Además la calcitonina tiene propiedades analgésicas.<sup>4,10,22-24</sup>

Por otra parte los valores séricos de la calcitonina y su respuesta a pruebas, como las infusiones de calcio, han sido descritos variadamente como normales o bajos en osteoporosis. También han sido descritas como más bajas en las mujeres que en los hombres. Se ha demostrado que los valores bajos aumentan después de la administración de estrógenos exógenos y que ello puede ser un efecto directo. Esto ha sido empleado en discusiones para avanzar en el argumento de que la deficiencia de estrógenos da lugar a una deficiencia de calcitonina, lo que a su vez acelera la frecuencia de activación ósea.<sup>4,10,22-24</sup>

#### Vitamina D.

La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) se deriva de la dieta y también de la piel por la radiación ultravioleta del 7- dehidrocolesterol. La vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) es un producto originalmente derivado de la irradiación ultravioleta de esteroides vegetales, y es utilizado para suplementar la dieta. Antes de ejercer sus efectos biológicos, la vitamina D sufre otra serie de conversiones metabólicas. El primer paso involucra su conversión en el hígado, a un derivado 25- hidroxilado (25- OH D; calcidiol). Este es el metabolito circulante más importante de la vitamina D, y es el más comúnmente medido clínicamente a fin de proporcionar un índice del estatus nutricional de la vitamina D. El segundo paso en el metabolismo de la vitamina D es su hidroxilación adicional, principalmente en el riñón, ya sea a 1,25- hidroxil vitamina D<sub>3</sub> (calcitrol) o a 24,25 - (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (secalciferol). El metabolismo renal del calcitrol es estrechamente regulado y su producción se ve

favorecida bajo condiciones deficitarias de vitamina D, calcio o fosfatos. La producción de calcitrol también es incrementada por una variedad de hormonas, incluyendo el estradiol, la prolactina y la hormona de crecimiento, pero no está claro si este es un efecto directo de las hormonas sobre el riñón o si el mismo es mediado por cambios en la concentración de calcio y fosfatos.<sup>10,11,19</sup>

De los principales metabolitos de la vitamina D, el calcitrol posee la mayor potencia biológica en muchos sistemas experimentales estudiados. Sus efectos primordiales son: incrementar la absorción intestinal de calcio y fosfatos así como aumentar la resorción del calcio de los huesos. Aunque la falta de vitamina D en los humanos está asociada con la mineralización deficiente del cartílago y el hueso, todavía no se sabe si la vitamina D y sus metabolitos actúan directamente sobre el hueso para promover su mineralización. A pesar de la presencia de receptores para calcitrol en los osteoblastos y la producción de proteínas específicas óseas como la osteocalcina en respuesta a la vitamina D, es posible que los efectos de tal vitamina sobre la mineralización ósea sean secundarios a los cambios en las concentraciones de calcio y fosfatos del LEC.<sup>10,11,19</sup>

Muchos estudios han reportado una disminución en la concentración sérica de calcitrol en el período postmenopausico temprano. Con base en ello se ha sugerido que esto da lugar a la mala absorción intestinal de calcio lo que, observando el aumento en el requerimiento de calcio después de la menopausia, acelera la pérdida ósea osteoporótica. Ya que los estrógenos pueden estimular la síntesis de calcitrol, al menos *in vitro*, el retiro de estrógenos es considerado como la señal para una producción disminuida de calcitrol. Sin embargo no es el único mecanismo posible responsable de la mala absorción de calcio. Es igualmente pausable que la deficiencia estrogénica cause la pérdida ósea directamente, lo que a su vez infunde al LEC con calcio y así mismo disminuye la secreción de PTH y la síntesis de calcitrol. Por lo tanto, la mala absorción intestinal es una consecuencia de la pérdida ósea y no su causa.<sup>10,11,19</sup>

### III.3.5. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS.

El diagnóstico de osteoporosis, debe de seguir un proceso, primeramente realizando un diagnóstico diferencial con otras enfermedades de origen osteomuscular que pueden confundirse fácilmente; es muy importante contar con la historia clínica y el estilo de vida del sujeto en estudio debido a que hay que descartar alteraciones óseas y del metabolismo mineral, inclusive descartar la presencia de neoplasias blásticas o líticas. La historia clínica deberá de incluir la edad del paciente, tratamientos previos( haciendo énfasis en esteroides ), la presencia de fracturas antiguas, en los casos de mujeres, la edad de la menopausia y si existió tratamiento sustitutivo hormonal, asimismo deberá interrogar exhaustivamente la presencia de factores de riesgo tales como sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, baja exposición a los rayos solares, dieta baja en lácteos o escasez de calcio biodisponible.<sup>9</sup>

Por otra parte, el conocimiento de la bioquímica del remodelamiento óseo y los métodos diagnósticos densitométricos para osteoporosis han avanzado en forma significativa. Actualmente se cuenta con indicadores de formación y resorción ósea y con métodos ultrasonográficos para medir la densidad del hueso, lo cual ha proporcionado un nuevo enfoque en la historia natural de la enfermedad y permite planear una terapia específica para cada paciente o así poder establecer programas de prevención primaria y secundaria.<sup>25</sup>

Técnicas para medir la masa ósea o densidad ósea.

Existen varias técnicas que han sido empleadas para evaluar la masa ósea. Estas examinan de forma variada el contenido mineral de todo el esqueleto o de sitios apendiculares y axiales en particular. El razonamiento para su uso depende de la relación bien establecida entre la densidad mineral ósea y su habilidad para soportar fuerzas de compresión, torsión y doblamiento.<sup>25-27</sup> De las técnicas con mayor sensibilidad y especificidad, podemos mencionar tres principalmente:

1. Absorciometría de fotones.

A ) Absorciometría de fotón único. ( AFU ).

Se emplea comunmente para medir el contenido mineral de los huesos largos (Fig. 9 ). Una fuente monoenergética fotónica de yodo 125 se acopla a un contador de centelleos de yoduro sódico. El radioisótopo 125 emite un rayo de fotones que pasa a través del antebrazo rodeado de un medio equivalente a tejidos blandos . El contador de centelleos se mueve hacia delante y hacia atrás sobre el otro lado del antebrazo para detectar los fotones transmitidos. Cuanto más denso es el hueso, más atenuado será el rayo de fotones monoenergético y menos fotones pasarán a través hasta el contador de centelleo. El grado de atenuación del rayo fotónico permite la medida del contenido mineral del hueso. La AFU se emplea en el mayor de los casos para determinar el contenido mineral óseo del radio ya sea en la unión de su tercio medio con el distal ( 95% de hueso cortical y 5% de hueso trabecular ), asimismo se emplea para determinar la densidad mineral ósea del calcáneo ( talón ). La AFU permite una evaluación precisa ( dentro de un 4% ) y proporciona una determinación exacta ( dentro de un 3 a 5 % ) de la densidad (  $g / cm^2$  ) de hueso cortical. La dosis de radiación es mínima, el costo es bajo y la disponibilidad y aceptación por parte del paciente son elevadas. Sin embargo este método no puede utilizarse para predecir con exactitud cambios en el esqueleto axial.<sup>4,10-12</sup>



## B ) Absorciometría de fotón doble. ( AFD ).

Esta técnica se emplea para medir el contenido mineral del esqueleto axial, en el que predomina el hueso trabecular. En la AFD se emplea el radioisótopo galidonio 153, que emite fotones a dos niveles de energía, evita utilizar un medio equivalente a tejidos blandos, permitiendo la determinación de la densidad mineral ósea en la cadera y en la columna. Dado que se mide todo el mineral en el camino que recorre el rayo de fotones, las posibles causas de error incluyen áreas de calcificación, osteofitos degenerativos y artritis de las articulaciones apofisiarias. Esta técnica presenta una reproducibilidad del 2 a 3 % y la exposición a la radiación es baja, pero tiene un alto costo.<sup>4,10-12</sup>

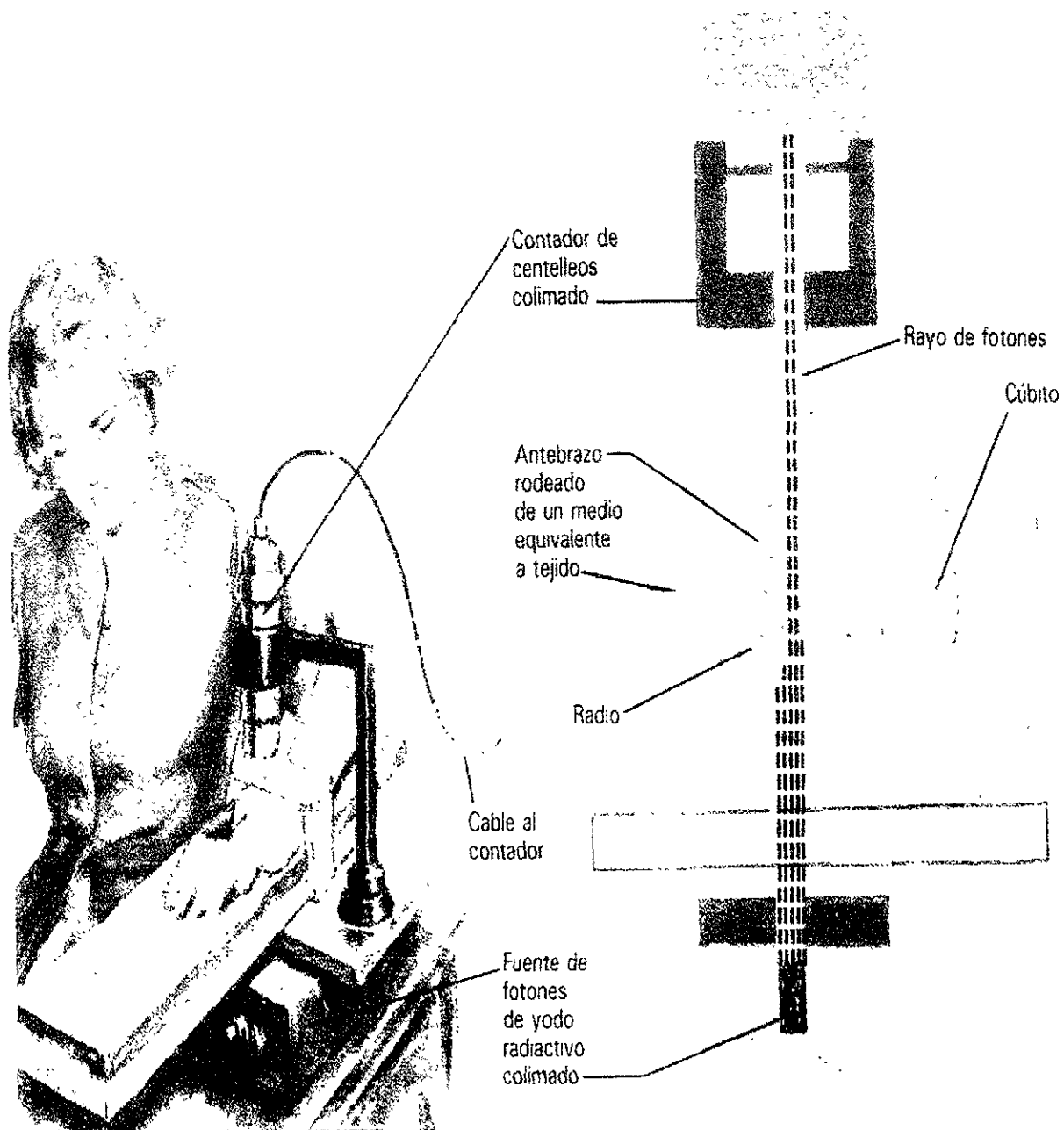
## 2. Tomografía cuantitativa computarizada. ( TCC ).

Con esta técnica se obtiene una visión de la sección transversal del cuerpo vertebral, permitiendo la diferenciación de hueso cortical y trabecular. La TCC, consiste en la exploración secuencial de los cuerpos vertebrales de la doceava vertebra tóracica (  $T_{12}$  ), hasta la cuarta vertebra lumbar (  $L_4$  ) con la exploración simultánea de un explorador translúcido, el cual está compuesto de tubos que contienen soluciones patrón de equivalentes de mineral, grasa y tejidos blandos. La lectura del TCC de cada tubo del simulador se correlaciona con el equivalente mineral conocido del tubo y se construye una curva de correlación mediante un ordenador. Asimismo se obtienen las lecturas de la porción media de la  $T_{12}$  y  $L_4$  y el equivalente mineral es determinado por el ordenador a partir de la curva de correlación construida simultáneamente. Esta técnica presenta las siguientes ventajas: da valores de densidad volumétrica, discrimina al hueso completamente trabecular del cortical, es de alta resolución, tiene bajo error de precisión en el radio; entre las desventajas que presenta, se encuentra la alta exposición a la radiación, el tejido graso puede dar alteración en los resultados, presenta error de precisión en la columna, tiene una precisión in vivo de 2 a 4 % y una exactitud de 5 a 10 %, además esta técnica tiene un alto costo.<sup>4,10-12</sup>

## 3. Absorciometría dual radiográfica.

La fuente radiográfica de los métodos AFU y AFD han sido reemplazadas por una fuente de rayos x de energía dual. Al igual que el método de AFD, este equipo mide la densidad ósea en una imagen anteroposterior o en dos dimensiones. A diferencia del método de AFD, éste es más rápido para realizar la medición. Esta técnica presenta las siguientes ventajas: Puede medir la DMO en múltiples sitios (el total del cuerpo, espina lumbar anteroposterior y lateral, fémur proximal ); tiene tiempo corto de exposición a la radiación, tiene una reproducibilidad del 1 -2%, es de bajo costo. De entre las ventajas hay que recalcar que evalúa la respuesta del paciente al tratamiento establecido y ayuda a conocer el grado de pérdida mineral ósea con la que cursa el sujeto. Desventajas: el resultado está influenciado por la osteoartrosis y las calcificaciones aórticas a nivel lumbar.<sup>4,10-12,26</sup>

Fig.9. Absorciometría de fotón único.



Fuente: Netter FH, 1994.

Por otra parte, en lo que respecta a la evaluación bioquímica de la osteoporosis, cuando se determinan las concentraciones de calcio y fósforo séricos estas no se perturban marcadamente, al igual que si se determinan en orina, lo que refleja tasas relativamente lentas de pérdida ósea, el acoplamiento de las tasas de acreción y resorción ósea, y la integridad de muchos de los mecanismos normales de homeostasis. Se ha encontrado que existe un gran traslape entre los rangos de referencia y los valores encontrados en los pacientes con osteoporosis debido a ello el valor diagnóstico es pobre. Sin embargo se han desarrollado índices más específicos del metabolismo esquelético.( Tabla 5 ). Entre los marcadores de formación ósea más utilizados se encuentra la concentración catalítica de fosfatasa alcalina y la concentración de osteocalcina.<sup>9,10,27</sup>

La actividad de la fosfatasa alcalina es el marcador bioquímico que se emplea con más frecuencia para las enfermedades esqueléticas. La fosfatasa alcalina se deriva en parte de los osteoblastos. En individuos sanos, aproximadamente la mitad de la actividad sérica de la enzima se deriva del hueso, y el remanente del hígado. En los pacientes con osteoporosis, la actividad de la fosfatasa alcalina puede ser incrementada moderadamente por varias razones. Inmediatamente después de la menopausia, los valores de ésta aumentan al doble, aproximadamente, debido al aumento generalizado en la renovación ósea. Ocurren aumentos similares en la actividad con varios desórdenes que causan la osteoporosis. También suelen presentarse incrementos de la actividad de ésta enzima debido a perturbaciones focales del metabolismo óseo, más comúnmente debidas a fracturas. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina raramente excede dos veces el límite superior del rango de referencia del laboratorio. Es recomendable tomar en cuenta las variaciones día con día. Con base a estimaciones repetidas en pacientes con osteoporosis, los incrementos en la actividad mayores del 30 % exceden las variaciones diarias aleatorias esperadas.<sup>10,27-30</sup>

En cuanto a la osteocalcina, también conocida como un ácido -carboxiglutámico óseo que contiene proteínas, es la proteína no colagénica más abundante del hueso, y se cree que es sintetizada exclusivamente por los osteoblastos. También se encuentra en el suero, y por estas razones ha habido un considerable interés en su estudio como un medio posible para la evaluación de los pacientes con enfermedad ósea, particularmente la osteoporosis. Los estudios histológicos han demostrado correlaciones significativas entre las tasas de formación ósea y los valores séricos de osteocalcina. Se ha mostrado que los valores séricos para la osteocalcina se incrementan después de la inmovilización y por varios años después de la menopausia, y son un índice más sensible del aumento postmenopáusico en la renovación ósea que la fosfatasa alcalina total o la hidroxiprolina urinaria.<sup>10,27-30</sup>

En lo que respecta a los marcadores bioquímicos de la resorción ósea más utilizados son: la concentración catalítica de la fosfatasa ácida resistente a la inhibición de tartrato, la concentración plásmatica y urinaria de calcio y de

hidroxiprolina. La concentración catalítica de fosfatasa con pH óptimo ácido de procedencia ósea tiene origen osteoclástico y en los macrofagos. En cuanto a la hidroxiprolina presente en la orina, esta procede del colágeno donde se halla en una notable proporción, y de la dieta. Gran parte de la hidroxiprolina del hueso es oxidado antes de aparecer en la orina.<sup>10,27-30</sup>

Tabla 5. Marcadores bioquímicos de la actividad de la enfermedad usados en osteoporosis

MEDICIÓN	FUENTE	OSTEOPOROSIS
<b>Formación</b>		
-Fosfatasa alcalina	hígado / intestino / hueso	Aumentada
-Fosfatasa alcalina esquelética	hueso: osteoblastos	Aumentada
-Osteocalcina	hueso: osteoblastos	Aumentada
-Péptidos procolagénicos	hueso: osteoblastos	Aumentada
-Osteocalcina descarboxilada	hueso: osteoblastos	Aumentada
<b>Resorción</b>		
-Fosfatasa ácida resistente a tartratos	? Osteoclastos	Aumentada
-Deoxipiridinolina y piridinolona.	enlaces cruzados del colágeno	Aumentada

Fuente: Kanis, 1996.

Para concluir, se sabe que la densitometria es útil para el diagnóstico de osteoporosis ya que ubica a los sujetos con riesgo de presentar fracturas así como la bioquímica del remodelamiento óseo ( determinación de fosfatasa alcalina, osteocalcina, fosfatasa ácida resistente a tartrato ) la cual permite establecer la alteración de dicho remodelamiento, por lo que ambos procedimientos son útiles para el diagnóstico y orientación del tratamiento de la enfermedad.<sup>10,27-30</sup>

Por otra parte, en lo referente a la prevención y tratamiento de osteoporosis existe mucha información al respecto<sup>10</sup>, sin embargo pocos son los estudios que han abordado a la osteoporosis en relación al estrés oxidativo y sistema antioxidante con estos mismos fines y dado que en el presente estudio se indaga la posible relación de estos en cuanto al proceso de osteoporosis, se incluyen brevemente a continuación ambos temas.

### III.4. ESTRÉS OXIDATIVO.

Cuando los organismos vivos aparecieron sobre la tierra, lo hicieron en una atmósfera que contenía poco O<sub>2</sub>, lo que significa que estos deberían ser esencialmente anaerobios, sin embargo con el transcurso del tiempo muchos de estos organismos fueron evolucionando a medida que el contenido de O<sub>2</sub> atmosférico se fue elevando debido a que crearon sistemas de defensa antioxidantes para protegerse de la toxicidad del O<sub>2</sub>, lo cual considerado retrospectivamente resultó una vía fructífera ya que los organismos que toleran la presencia de oxígeno pudieron evolucionar también para usarlo en las transformaciones metabólicas ( por ejemplo mediante el citocromo P<sub>450</sub> ), y para lograr una eficiente producción de energía, utilizando las cadenas de transporte de electrones con el O<sub>2</sub> como aceptor de estos, tal como sucede en las mitocondrias.<sup>31</sup>

Así mismo el hombre ha desarrollado defensas antioxidantes para protegerse frente al 21% del O<sub>2</sub>, pero no mucho más. Esta limitación se pone de manifiesto en todos los organismos aeróbicos que sufren efectos lesivos demostrables si se exponen a concentraciones de O<sub>2</sub> superiores al 21%.<sup>31</sup>

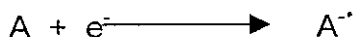
En 1954, Gerschman et al, propusieron que los efectos lesivos del O<sub>2</sub> podrían atribuirse a la formación de radicales de oxígeno, hipótesis que fue comprobada años más tarde. Debido a que la producción de derivados del oxígeno y defensas antioxidantes está más o menos equilibrada resulta fácil inclinar este equilibrio hacia los derivados reactivos del oxígeno generando así estrés oxidativo, que es cuando el equilibrio tiende a un estado prooxidante debido a un exceso en la producción de radicales libres, el cual a su vez causa un extenso daño a macromoléculas biológicas, estando éste implicado en más de 100 estados de enfermedad.<sup>31,32</sup>

#### III.4.1 Radicales libres.

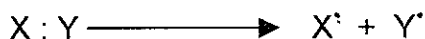
Los radicales libres son especies químicas que poseen un electrón desapareado, que pueden ser considerados como fragmentos de moléculas generalmente muy reactivas, las cuales se representan de la siguiente forma: A<sup>•</sup> (Tabla 6). La mayoría de las moléculas biológicas son no radicales y contienen solo electrones apareados.<sup>32,33</sup>

Los mecanismos químicos por los cuales son formados los radicales libres son los siguientes:

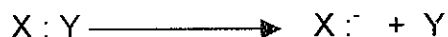
- Formación del radical por transferencia de electrones:



- Formación del radical por fisión homolítica:



- Formación del ión por fisión heterolítica:



En general, los radicales libres pueden reaccionar con otros radicales y con moléculas no radicales. Si dos radicales se llegan a encontrar, ellos pueden combinar sus electrones desapareados y juntarse para formar un enlace covalente. El átomo de hidrógeno con un electrón desapareado, es un radical y si este se combina con otro átomo igual formarán una molécula diatómica de hidrógeno.<sup>32</sup>

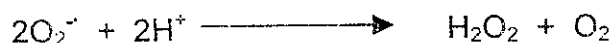
Tabla 6. Radicales libres más comunes.

NOMBRE	FORMULA	COMENTARIOS
Átomo de hidrógeno	$H^\cdot$	El radical libre más simple.
Triclorometilo	$CCl_3^\cdot$	Radical localizado en un carbono, se forma durante el metabolismo del disolvente tetracloruro de carbono en el hígado, contribuyendo a los efectos tóxicos de este disolvente. Los radicales localizados en el carbono suelen reaccionar rápidamente con $O_2$ para formar radicales peroxilo, p. ej; $CCl_3^\cdot + O_2 \longrightarrow CCl_3O_2^\cdot$ .
Superóxido	$O_2^{\cdot -}$	Radical localizado en el oxígeno con reactividad limitada
Hidroxilo	$OH^\cdot$	Radical localizado en el oxígeno sumamente reactivo. Verdaderamente muy activo, ataca a todas las moléculas presentes en el organismo humano.
Peroxilo, alcoxilo	$RO_2^\cdot, RO^\cdot$	Radicales localizados en el oxígeno y formados ( además de otras vías ) durante la degradación de los peróxidos orgánicos
Óxidos de nitrógeno	$NO^\cdot, NO_2^\cdot$	El óxido nítrico ( $NO^\cdot$ ) se forma in vivo a partir del aminoácido L-arginina. El dióxido de nitrógeno ( $NO_2^\cdot$ ) se produce cuando el $NO^\cdot$ reacciona con $O_2$ y se encuentra en el aire contaminado y en el humo de la materia orgánica en combustión ( p. ej; en el humo del cigarrillo )

Fuente: Halliwell B, 1997.

Cuando los radicales libres reaccionan con moléculas no radicales lo hacen generalmente como a continuación se menciona: a) Un radical puede donar el electrón desapareado a un no radical (reducción del radical); b) Puede tomar un electrón de otra molécula y aparearse (oxidación del radical) y c) Simplemente puede juntarse a un no radical. Por lo tanto cuando el radical libre reacciona sobre la molécula vecina, esta última se transforma en radical libre al ir en la búsqueda de un electrón que la estabilice. Es así como se da la reacción en cadena de los radicales libres.<sup>7</sup>

Por otra parte, los radicales derivados de oxígeno son los más importantes en los sistemas biológicos. La reducción del oxígeno por la transferencia de un electrón produce el anión superóxido:  $O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\cdot -}$ . No obstante las especies dañinas no son creadas por el superóxido, sino por el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ), formandose de la siguiente manera: el superóxido forma peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a través de una reacción de dismutación:

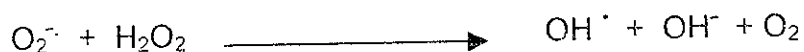


La reacción anterior puede tener lugar de manera lenta pero a su vez espontáneamente, pero in "vivo" es catalizada por la enzima superóxido dismutasa (SOD). El peróxido de hidrógeno no es un radical libre, sino que cae dentro de las especies oxigenadas reactivas, que incluyen no solamente radicales libres de oxígeno sino también derivados oxigenados no radicales que se ven involucrados en la producción de radicales de oxígeno.<sup>7,33</sup>

El  $H_2O_2$  es un importante componente en la bioquímica de los radicales libres ya que si este no es eliminado por las enzima catalasa o glutatión peroxidasa, puede producir el más reactivo y dañino de los radicales libres generados en presencia de iones metálicos de transición: el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ).<sup>7,33</sup>



A esta reacción se le conoce como reacción de Haber-Weis y es catalizada por hierro, esta misma reacción cuando no es catalizada por el hierro es la reacción del superóxido directamente con el peróxido de hidrógeno:

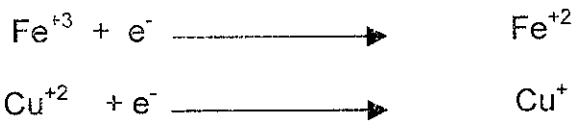


La reacción espontánea es mucho menos probable en sistemas biológicos debido a su bajo estado de equilibrio en la concentración de reactantes.<sup>33,34</sup>

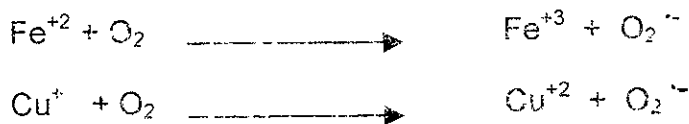
El radical hidroxilo, puede también abstraer átomos de hidrógeno de moléculas biológicas, incluyendo los tioles:  $R-SH + OH^{\cdot} \longrightarrow RS^{\cdot} + H_2O$ . Es así como se generan los radicales azufre, los cuales tienen propiedades químicas

interesantes. Estos pueden combinarse con el oxígeno y generar así radicales oxisulfuro, tales como  $\text{RSO}_2$  y  $\text{RSO}^\bullet$ , los cuales dañan moléculas biológicas.<sup>33,34</sup>

Por otra parte los iones metálicos que tienen número de oxidación variable como el hierro ( $\text{Fe}^{+2}$  y  $\text{Fe}^{+3}$ ) y el cobre ( $\text{Cu}^+$  y  $\text{Cu}^{+2}$ ) combinan estados de oxidación que involucra la aceptación y la donación de electrones simples:



Los iones metálicos de transición son notablemente buenos promotores de reacciones de radicales libres. El hierro ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) y el cobre cuproso ( $\text{Cu}^+$ ) son mucho más reactivos con el peróxido de hidrógeno que sus contrapartes oxidados  $\text{Fe}^{+3}$  y  $\text{Cu}^{+2}$  respectivamente.<sup>33,34</sup> La autooxidación de metales de transición reducida también pueden generar superóxido:



Es así como las reacciones de los iones metálicos de transición con el oxígeno pueden ser considerados como reacciones redox reversibles y son extremadamente importantes en la producción de radicales libres.<sup>33,34</sup>

#### Producción de radicales libres en las células.

Las radiaciones ionizantes ( rayos x, gamma ) producen radicales libres sin interrupción o en el curso de su atenuación de velocidad, el electrón con ciertas moléculas, provoca la radiolisis del agua contenida en los tejidos expuestos, conduciendo en presencia de oxígeno, a la formación de aniones superóxidos y de radicales hidróxilos. Con excepción de esta circunstancia, los radicales libres generalmente son producidos en las células por reacciones de transferencia de electrones, las cuales pueden ser mediadas por acción enzimática y no enzimática.<sup>33</sup>

La producción de radicales libres en las células animales puede ser de forma accidental o deliberadamente. En ciertas circunstancias especiales la célula genera radicales libres en forma deliberada debido a que le resultan útiles cuando son forzados y dirigidos.<sup>33</sup> El radical superóxido se genera "in vivo" como producto normal de procesos metabólicos. (Tabla 7). Los fagocitos activados generan superóxido como parte de su papel bactericida. Aunque los radicales libres son producidos únicamente en la interfase de la membrana plasmática del fagocito y la bacteria, es inevitable que se den algunas pérdidas de superóxidos, peróxido de hidrógeno y otras especies reactivas oxigenadas.<sup>7,35</sup>



Bajo circunstancias normales, la mayor fuente de radicales libres en las células es por pérdida de electrones en los ciclos transportadores de electrones, como aquellos dentro de la mitocondria y el retículo endoplásmico. En la mitocondria, algunos de los electrones que están pasando a través de la cadena respiratoria se pierden desde los transportadores de electrones y pasan directamente hacia el oxígeno, reduciendolo a superóxido.<sup>7,35</sup>

Tabla 7. Algunas fuentes fisiológicas de superóxido.

FUENTE	OBSERVACIÓN
- Cadena transportadora de electrones en la mitocondria.	Pérdida de electrones de sitios importantes; NADH-Coenzima Q reductasa se reduce y reduce y forma la coenzima Q: $Q_2 + e^- \longrightarrow O_2^-$
- Autooxidación de oxihemoglobina	$Hem-Fe^{+2} - O_2 \longrightarrow Hem-Fe^{+3} + O_2^-$
- Reticulo endoplasmico	$O_2^-$ Es formado durante la oxidación de una variedad de substratos endogenos y exogenos
- Autooxidación de moléculas pequeñas	Muchas moléculas pequeñas, : adrenalina, tioles, flavin mononucleótido, ácido ascorbico, flavin adenínucleótido
- Acción enzimática ( ejemplo Xantina-oxidasa ).	Particularmente importante durante la reperusión de tejido después de la isquemia: $xatina + O_2 \longrightarrow \text{ácido úrico} + O_2^-$
- Desencadenamiento de fagocitosis respiratoria.	$2 O_2 + NADPH \longrightarrow O_2 + NADP^+ + O_2^-$

Fuente: Bunker VW, 1992

Otras enzimas pueden también convertir superóxido a peróxido de hidrógeno, como la variedad de flavin oxidasas localizadas en los peroxisomas. otra fuente de superóxido en las células anormales es la auto-oxidación de ciertos compuestos incluyendo el ácido ascórbico ( vitamina C ), tioles ( Glutación, cisteína ), adrenalina y flavin-enzimas. Estas reacciones de auto-oxidación pueden ser enormemente incrementadas por la participación de iones de metales de transición Esta producción accidental de radicales libres es mantenida en un mínimo por la alta eficiencia de transferencia de electrones y por el mantenimiento de iones metálicos fuertemente secuestrados; estos son los medios

fundamentales de defensa preventiva antioxidante. Tales precauciones no pueden ser completamente eficientes y los animales tienen desarrolladas defensas antioxidantes enzimáticas y no enzimáticas para tratar de mantener bajo el nivel inevitable de producción de radicales libres durante la actividad enzimática.<sup>33,34</sup>

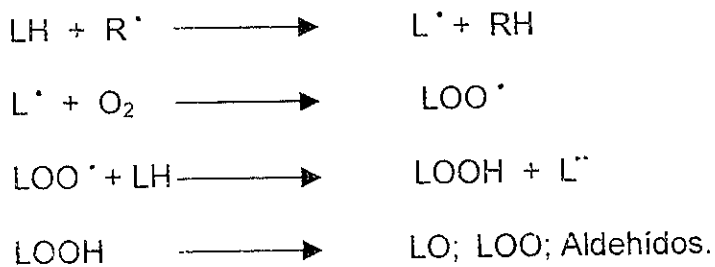
La producción de radicales libres en las células se puede incrementar por ciertos compuestos tóxicos extraños. Podemos mencionar el CCl<sub>4</sub> que fue el primer componente como tal que mostró ejercer su toxicidad a través del mecanismo de radicales libres siendo metabolizado al radical libre CCl<sub>3</sub><sup>•</sup> por la acción del citocromo P<sub>450</sub> en el hígado. Muchos de estos compuestos "redox- cíclicos" fácilmente aceptan un electrón para así formar un radical libre, y después transferirlo al oxígeno generando O<sub>2</sub><sup>•-</sup> y de ahí H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> continuando con la reacción en cadena.<sup>33,34</sup>

Manifestaciones de daño celular por radicales libres:

#### A) Peroxidación lipídica.

Una de las reacciones más dañinas de los radicales libres es a las moléculas lipídicas ya que estas son probablemente las más susceptibles. Las membranas celulares son ricas en ácidos grasos poliinsaturados que son fácilmente oxidables. La destrucción oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados se conoce como peroxidación lipídica. Este proceso daña directamente a la estructura de la membrana celular e indirectamente a otros componentes celulares por la producción de aldehídos reactivos.<sup>33,36</sup>

Las membranas celulares son fuentes ricas de ácidos grasos poliinsaturados tal como el ácido araquidónico, los cuales son fácilmente atacados por los radicales libres (radicales oxidantes OH<sup>•</sup>). El proceso general de peroxidación de lípidos puede ser concebido como se aprecia en el esquema de abajo:

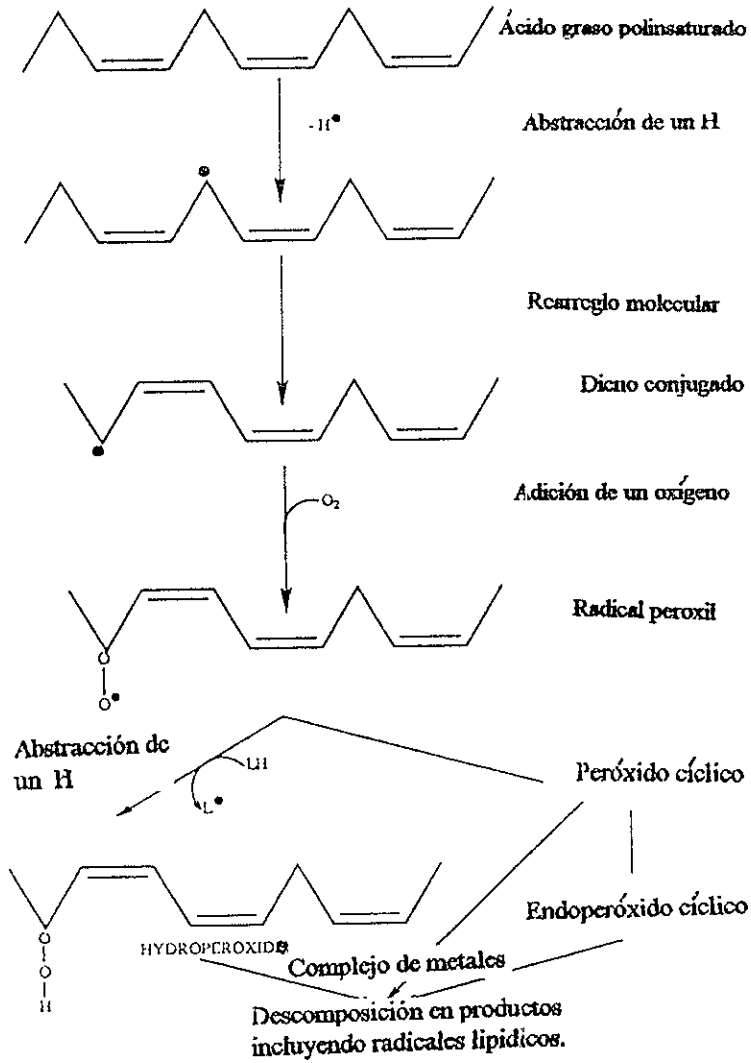


Donde LH es el ácido graso poliinsaturado blanco ( objetivo ) y R<sup>•</sup> es el radical oxidante de iniciación, L<sup>•</sup> es un radical ácido graso y LOO<sup>•</sup> es un radical ácido graso peroxil, LOOH son hidroperóxidos lipídicos y LO<sup>•</sup> es un radical lipídico alcoxil.<sup>33,36</sup>

Cuando el radical hidroxil ( $\text{OH}^\bullet$ ) es formado adyacente a la membrana es capaz de abstraer un átomo de hidrógeno ( $\text{H}^\bullet$ ). A pesar de que el radical  $\text{OH}^\bullet$  es entonces inactivado a un radical ácido graso ha sido formado ( $\text{L}^\bullet$ ), el cual después de un nuevo arreglo molecular (dieno conjugado) puede reaccionar con el oxígeno formando el radical ácido graso peroxil ( $\text{LOO}^\bullet$ ). Los radicales peroxil son los transportadores de la reacción en cadena, y pueden oxidar otras moléculas de ácidos grasos poliinsaturados e iniciar nuevas cadenas produciendo hidroperóxidos lipídicos ( $\text{LOOH}$ ) los cuales pueden formar peróxidos cíclicos y pueden fragmentarse en presencia de iones metálicos de transición o en reacciones análogas con  $\text{H}_2\text{O}_2$  y producir así más radicales lipídicos (peroxil y alcoxil) y una amplia gama de compuestos, especialmente aldehídos. (Fig.10).<sup>7,33,36</sup>

Los aldehídos generalmente se forman cuando los hidroperóxidos lipídicos son fragmentados y muchos de ellos son biológicamente activos, particularmente una clase conocida como hidroxialquenos, el compuesto más común es el 4-hidroxinonenal. La acumulación de hidroperóxidos lipídicos en la membrana desorganiza su función y puede provocar un colapso; los radicales peroxil y los aldehídos citotóxicos pueden causar un severo daño a las proteínas de la membrana, inactivando receptores y enzimas ligadas a la membrana.<sup>33,36-38</sup>

Fig.10. Reacción en cadena de la lipoperoxidación.



Fuente. Bunker VW, 1992

## B) Modificaciones al ADN.

Los ácidos nucleicos son particularmente sensibles a la acción de los radicales libres, lo cual conlleva a la ruptura de las bases púricas y pirimidícas provocando la desnaturalización de la molécula de ADN, lo cual trae graves consecuencias sobre la transcripción o replicación del mensaje genético, así como sobre la síntesis de proteínas. ( Fig.11 ). Es importante mencionar que el ADN de la mitocondria es el más vulnerable al ataque oxidativo por los radicales libres que el ADN nuclear, debido a que la mitocondria es la mayor fuente de radicales libres. El material genético es altamente vulnerable porque carece de las proteínas histonas que unen y protegen al ADN nuclear. Además los genes de la mitocondria están minimamente protegidos por enzimas que recientemente van mostrando que cortan y reemplazan pedazos de ADN oxidados en los núcleos de las células.  
33,36,37,39

## C) Carboxilación y pérdida de sulfhidrilos en proteínas.

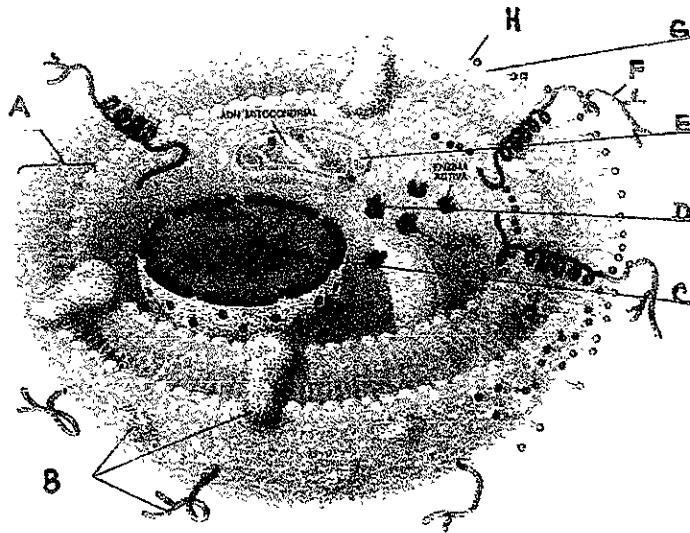
Los radicales libres son particularmente dañinos para las proteínas que contengan un grupo sulfhidriilo ( SH ). Este es el caso de numerosas enzimas celulares y proteínas de transporte, que pueden por esta vía, ser oxidadas e inactivadas. De este ataque de los radicales libres sobre las proteínas resultan graves alteraciones del metabolismo celular.<sup>7,32,36,39</sup>

Muchas proteínas tienen aminoácidos residuales los cuales son altamente sensibles a los oxidantes. La oxidación de algunos grupos de reactivos de los aminoácidos en las proteínas tales como grupos de tiol y disulfuro y la metionina a sulfoxidos de metionina son reversibles. En este caso la estructura de la proteína no es modificada irreversiblemente. El daño oxidativo irreversible ocurre en aminoácidos susceptibles como el triptofano, y la histidina por desdoblamiento de cadena.<sup>40</sup>

Existe una vía de daño a proteínas conocida como daño "sitio específico", la cual se lleva a cabo cuando las proteínas se encuentran unidas a iones metálicos de transición en un determinado sitio, por ejemplo el enlace del cobre con un residuo de histidina en donde la reacción del metal de transición con el  $H_2O_2$  genera el radical hidroxil (  $OH^*$  ) el cual reaccionará cerca del metal en el sitio de unión.<sup>40</sup>

Fig.11. Ataque oxidativo a biomoléculas por radicales libres.

---



---

**A.** Membrana plasmática, **B.** Proteínas, **C.** Cromosomas: el ataque de los radicales libres a las moléculas de ADN, el constituyente fundamental de los cromosomas, atenta contra la cuantía de la proteína, o su idoneidad, sintetizada por la célula. **D.** Enzimas: muchas de ellas pueden inactivarse a causa de la oxidación de sus centros de activación. **E.** Mitocondrias: cuando quedan gravemente dañadas las células pueden morir por falta de energía. Las membranas y el ADN mitocondriales están predispuestas a la oxidación. **F.** Proteína oxidada. **G.** Membranas: su integridad y permeabilidad estrictamente regulada se ve minada, así como las de los orgánulos celulares. **H.** Lípido oxidado.

Fuente: Rusting RL, 1998.

### III.4.2. SISTEMA ANTIOXIDANTE.

Existen pruebas crecientes de que las principales causas de muerte ( enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes mellitus, etc. ) pueden prevenirse o retrasarse en cierta medida con ayuda de cambios en la dieta, como es la reducción en la ingesta de grasa y el aumento del consumo de frutas, cereales y verduras. De la dieta sana se obtienen varias sustancias que pueden actuar disminuyendo la lesión oxidativa *in vivo*.<sup>20</sup> Como la eficacia de nuestras defensas antioxidantes no es del 100% parece razonable proponer que los antioxidantes de la dieta son especialmente importantes para reparar del daño oxidativo a lo largo de la vida humana. Es así como el sistema antioxidante constituye uno de los moduladores homeostáticos fundamentales del organismo ya que protege a los tejidos de los efectos dañinos de los radicales libres. Un antioxidante puede ser definido como una molécula química que cuando está presente en bajas concentraciones, comparado con aquellos sustratos oxidables, significativamente retrasan o previenen la oxidación del sustrato.<sup>6,7,38</sup> Los antioxidantes pueden ser clasificados como antioxidantes intracelulares y extracelulares,<sup>7,38,41</sup> o bien como antioxidantes primarios, secundarios y terciarios,<sup>6</sup> debido a que la segunda clasificación es la más comúnmente utilizada será la que describiremos en este capítulo.

#### Clasificación del sistema antioxidante.

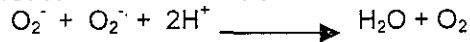
- A) Antioxidantes primarios. Neutralizan radicales libres o limitan la actividad de los mismos originando moléculas menos perjudiciales.<sup>7,34</sup> ( Tabla 8 ).
- B) Antioxidantes secundarios. Capturan radicales libres evitando las reacciones en cadena.<sup>7,33,34</sup> ( Tabla 9 ).
- C) Antioxidantes terciarios. Degradan, reparan o reemplazan las biomoléculas dañadas.<sup>42,43</sup> ( Tabla 10 ).

Por otro lado, es importante mencionar que la cuantificación de los antioxidantes totales es de gran importancia ya que se logra monitorizar el sistema completo y evaluar así las repercusiones de su desequilibrio, el cual como ya se mencionó anteriormente se origina cuando el organismo genera una mayor cantidad de radicales libres propiciando así el estrés oxidativo.<sup>44,45</sup>

Tabla. 8. Antioxidantes primarios.

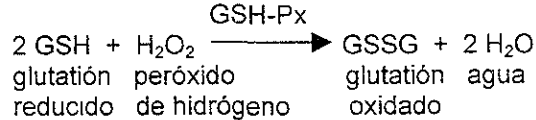
Superóxido dismutasa ( SOD )  
(Zn-SOD, Mn-SOD, CuZn-SOD )

Elimina el ión superóxido, catalizando la siguiente reacción de dismutación.

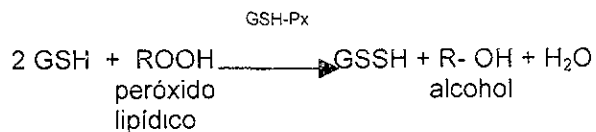


Glutación peroxidasa ( GSH- Px )  
Enzima selenio dependiente, se  
Localiza en el citosol y mitocondria

En combinación con la SOD, eliminan el peróxido de hidrógeno de las células usando la forma reducida del glutación según la siguiente reacción:

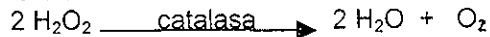


Elimina a los hidroperóxidos lipídicos cuando se une a la membrana fosfolipídica de las células por medio de una fosfolipasa, reduciendo a los hidroperóxidos a alcoholes:



Catalasa Enzima formada por 4 subunidades proteicas unidas a un grupo hemo. Se encuentra en los peroxisomas.

Actua sobre el peróxido de hidrógeno liberado por la SOD.



Proteínas de unión a metales:  
Transferrina ( proteína intracelular )

Previene la acumulación de iones hierro libres en plasma, evitando la estimulación de la lipoperoxidación.

Ceruloplasmina

Reacciona con el ión superóxido y lo convierte a oxígeno molecular, cataliza la oxidación de  $\text{Fe}^{+2}$  a  $\text{Fe}^{+3}$ , que es menos reactivo, capta el 90% del ión cobre presente en el plasma impidiendo así la lipoperoxidación por este metal de transición.



Tabla 9. Antioxidantes secundarios.

---

Carotenos ( vitamina A )	Elimina al oxígeno singulete y a los peróxidos lipídicos Protegiendo a las membranas celulares debido a que es liposoluble.
α - tocoferol. ( vitamina E )	<p>Rompe la cadena de reacciones que caracterizan a la lipoperoxidación ya que intercepta a los radicales peroxilos:</p> $\text{LOO}^{\bullet} + \alpha\text{-tocoferol-OH} \longrightarrow \text{LOOH} + \alpha\text{-tocoferol-O}^{\bullet}$ <p style="text-align: center;"> <span style="margin-right: 100px;">radical vitamina E</span> <span style="margin-right: 100px;">hidroperóxido</span> <span>radical de</span>  <span style="margin-right: 100px;">peroxilo</span> <span style="margin-right: 100px;">vitamina E</span> </p> <p>El radical de vitamina E no es suficientemente reactivo para abstraer un hidrógeno de la membrana lipídica y continuar con la lipoperoxidación por lo tanto detiene el daño a la membrana, manteniendo así la homeostasis celular.</p>
Ácido ascórbico ( vitamina C )	Reacciona con el ión superóxido, el ión hidroperóxido y el radical hidróxido, para formar semihidroascorbato el cual no es muy reactivo; pero su contribución antioxidante es muy escasa neutralizando iones peroxilo Es importante mencionar que la capacidad antioxidante de la vitamina C es valiosa solo cuando los iones metalicos de transición no se encuentran libres en el plasma, ya que bajo ciertas circunstancias la vitamina C promueve la lipoperoxidación por reducción de $\text{Fe}^{+3}$ a $\text{Fe}^{+2}$
Ácido úrico	Elimina radicales hidroxilo, es supresor de la cadena de la lipoperoxidación
Albúmina	Capta del 10 al 50 % del total de los radicales peroxilos que se encuentran en plasma, es capaz de unir iones e inhibir la formación iones peroxilo.

---

Tabla 10. Antioxidantes terciarios.

---

Enzimas reparadoras de:

Lípidos ( fundamentalmente de las membranas )

-Fosfolipasa: corta los segmentos de los lípidos dañados.

-Acetiltransferasa: es la responsable de reemplazar a los ácidos grasos uniendo los lípidos

-Glutatión peroxidasa y reductasa: ayudan a reparar ácidos grasos oxidados expulsando largos segmentos de las membranas.

Proteínas

-Proteinasa: une las proteínas oxidadas.

-Proteasa: corta los productos de la actividad de la anterior.

-Peptidasa corta aminoácidos que pueden ser reciclados para hacer nuevas proteínas.

A D N

-ADN polimerasa: reemplaza la porción dañada de ADN, copiando la información almacenada en la hebra completa mediante el apareamiento de las bases complementarias

-ADN ligasa: sella la muesca que permanecía en la hélice del ADN, completando así la restauración de una hebra intacta de ADN.

---

La medición de la capacidad antioxidante de una muestra depende de la tecnología y del radical libre que se utilicen en la medición.<sup>46</sup> Actualmente son varios los métodos que se utilizan para realizar dicha medición en plasma y/o suero, entre los que se encuentran: la capacidad de absorbancia del radical oxígeno ( ORAC ), la habilidad de reducción del ión ferrico en presencia de antioxidantes ( FRAP ); y la medición de la capacidad antioxidante total sérica (TEAC ) de Randox, por mencionar algunos.<sup>46</sup>

En lo que se refiere al método ORAC éste se basa en el trabajo reportado por los laboratorios Glazes y depende de las propiedades del phycoerithrins. Este método utiliza un área bajo la curva como técnica de cuantificación y provee de información sustancial con respecto a la capacidad antioxidante de varias muestras biológicas, desde compuestos puros como son melatonina, dopamina y flavonoides, de matrices complejas como son: té, frutas, vegetales y tejidos animales. Una de las desventajas de éste método es que se requiere de un mayor tiempo para realizar la determinación en referencia a los métodos FRAP y TEAC.<sup>46</sup>

El método FRAP, se basa en la medición de la reducción del ión ferrico a ferroso en presencia de antioxidantes. Este método resulta simple y conveniente en términos de esta operación, además es un método bastante económico; sin embargo está demostrado que no mide al grupo sulfhidrilo ( SH ), contenido en algunos antioxidantes.<sup>46</sup>

El método TEAC de Randox se basa en la medición del radical catión ABTS<sup>+</sup> ( 2,2-Azido-di-[ 3- etilbenzotiazolin sulfonato ] ), el cual presenta una coloración verde azulada relativamente estable que se mide a 600 nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión del radical ABTS<sup>+</sup> proporcional a la concentración de antioxidantes totales contenidos en la muestra.<sup>46</sup> Entre las ventajas que presenta el método se encuentra que es muy accesible además se requiere de poco tiempo para realizar la determinación; sin embargo entre las desventajas se encuentra que no mide adecuadamente albúmina y ácido úrico, pero esto puede solucionarse realizando la medición por separado de estos antioxidantes.<sup>46</sup>

### III.4.3 Estrés oxidativo y osteoporosis.

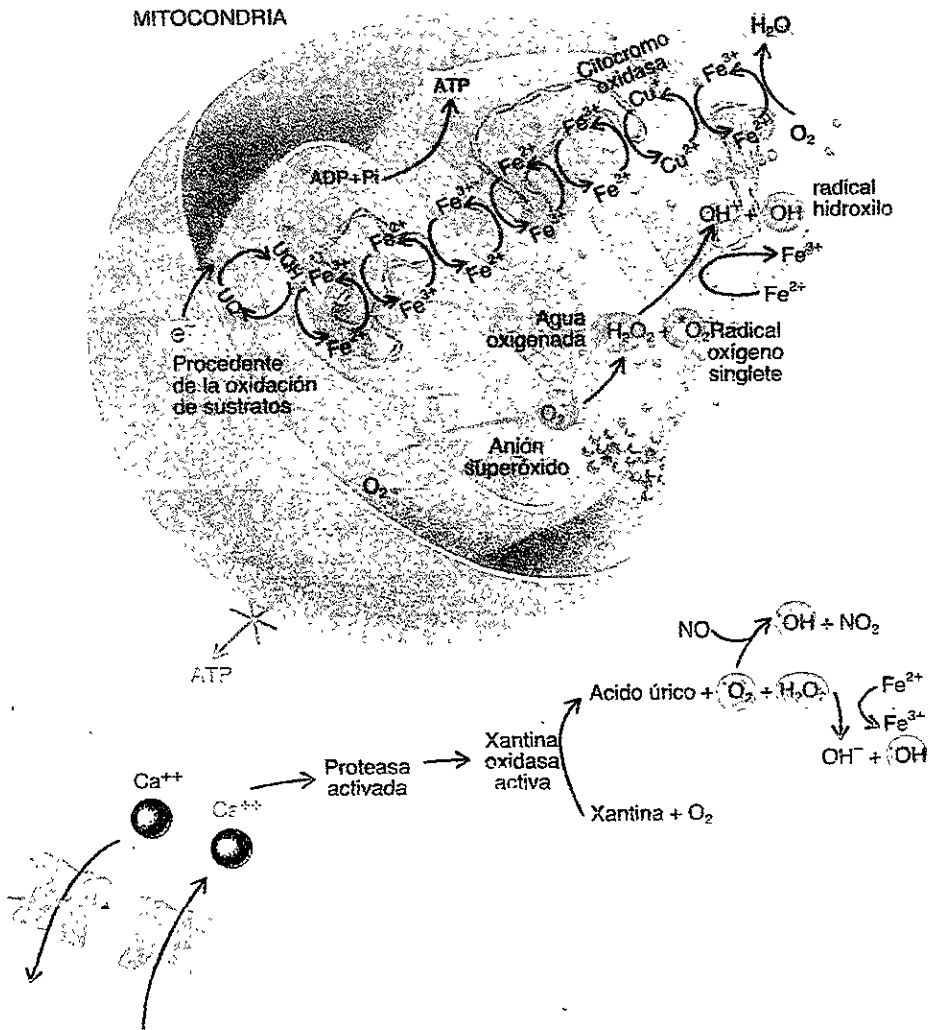
Como se recordará el hueso está formado por células metabólicamente activas y sustancia inerte intercelular, llamada matriz . La producción de hueso nuevo u osteogénesis se inicia cuando el osteoblasto se transforma en osteocito, ( los osteoblastos son células autócrinas, pues sintetizan y depositan factores de crecimiento en la matriz ósea, los cuales serán liberados en el proceso de resorción, y estimularán la propia actividad osteoblástica ). Esta primera fase comprende también la secreción de diversas glucoproteínas y mucopolisacáridos que junto con la colagena forman la matriz más tarde; en la segunda fase de la osteogénesis se lleva a cabo el depósito de minerales, especialmente sales de calcio , como fosfato o como

hidroxiapatita cristalina de calcio que proporciona al hueso su consistencia dura.<sup>3,4</sup> El proceso anterior se presenta alternado con la resorción u osteolisis llevada a cabo por las células llamadas osteoclastos, las cuales se encargan de resorber el tejido óseo "viejo".<sup>3,4</sup> Varios estudios indican que los osteoclastos generan radicales libres derivados de oxígeno como parte del proceso de remodelación ósea.<sup>47-49</sup> Particularmente el peróxido de hidrógeno interviene en la resorción ósea promoviendo la diferenciación de células precursoras osteoclásticas a osteoclastos, es así que cuando la resorción ósea se ve aumentada es de esperarse que se presenten estados patológicos como es la osteoporosis, es aquí en donde se generan mayor cantidad de radicales libres ocasionando a su vez que se genere estrés oxidativo.<sup>48-51</sup> Asimismo algunas investigaciones indican que estudios densitométricos realizados en ancianos cuyos resultados fueron bajos coincidieron con la disminución sérica de la enzima antioxidante glutatión reductasa, por lo que estos resultados sustentan en parte la hipótesis de que existe relación entre la baja actividad antioxidante y el proceso de resorción ósea aumentado en consecuencia del incremento en los niveles de radicales libres.<sup>52</sup>

Es importante recordar con respecto a lo anterior, que existen factores involucrados en la osteoporosis los cuales en su mayoría resultan ser factores prooxidantes ( consumo de alcohol, cigarrillo, café, etc. ) ya que por diversos mecanismos propician la producción de radicales libres en su mayoría derivados de oxígeno en donde la mitocondria es una de las principales fuentes en la producción de estos, ya que la cadena respiratoria transporta los electrones procedentes de la oxidación de las moléculas biológicas hasta la citocromo oxidasa, que los transfiere a una molécula de oxígeno y se reduce a agua.<sup>6</sup>

La energía se acopla a la síntesis de ATP. Si falta oxígeno o falla la citocromo oxidasa, la transferencia de electrones se bloquea. Cuando se recupera el proceso de oxigenación la reducción del oxígeno conduce a la formación de radicales libres. La falta de ATP a su vez hace que el calcio en lugar de salir entre en la célula, alterandose así la homeostasis de calcio intracelular ( éste es un paso común en la muerte celular causada por agentes tóxicos ), donde a través de una proteasa, activa la enzima xantina oxidasa, que cataliza la formación de radicales libres en el resto de la célula.<sup>6</sup> Fig. 12.

Fig. 12: Producción de radicales libres de oxígeno por la mitocondria.



Fuente: Rusting RL, 1992.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea que comúnmente se presenta en los ancianos, con mayor frecuencia en el sexo femenino. Cuando esta enfermedad no se diagnóstica a tiempo trae como consecuencia el que se presenten fracturas óseas, en donde la más común es la fractura de cadera la cual resulta ser incapacitante la mayoría de las veces y presenta un mayor costo asistencial que los otros tipos de fracturas ( vertebrales, Colles ) para los sistemas de salud, dado que estas no requieren de internación y la fractura de cadera si la requiere.

Cabe mencionar que hoy en día, existe mucha información en cuanto al tratamiento de osteoporosis. Sin embargo en su mayoría los tratamientos con algunas posibles excepciones, sólo previenen la progresión de la enfermedad en lugar de curarla, por lo que para disminuir la carga del sistema de salud con respecto a las fracturas por fragilidad, es mejor que la intervención sea llevada a cabo tan tempranamente como sea posible ya que es más fácil prevenir la osteoporosis que tratarla. Es así como la mayoría de las investigaciones en cuanto a osteoporosis, se han dedicado a descifrar los mecanismos de índole endócrino y degenerativo proponiendo opciones terapéuticas acordes a los mismos. Sin embargo uno de los enfoques en el que la osteoporosis ha sido poco abordado con fines terapéuticos y/o preventivos es en relación al estrés oxidativo y el sistema antioxidante y dado que los factores pro-oxidantes implican una mayor producción de radicales libres por el organismo y esto hace que a su vez se genere daño celular inespecífico, podemos suponer que a un nivel alto de antioxidantes totales existe un menor daño oxidativo en el organismo, incluyendo el sistema óseo.

Sería así como el diagnóstico de osteoporosis podría ser complementado con la medición de antioxidantes totales. Con respecto a lo anterior surge la siguiente interrogante:

¿ Existe asociación entre los niveles de antioxidantes totales y la densidad mineral ósea ?

## **V. HIPÓTESIS.**

Considerando que diversos factores pro-oxidantes favorecen la resorción ósea, suponemos que existe una asociación directamente proporcional entre los niveles séricos de antioxidantes totales y la densidad mineral ósea en adultos mayores.

## **VI. OBJETIVO.**

Evaluar la relación que existe entre niveles séricos de antioxidantes totales, con la osteoporosis en una población gerontológica.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se llevó a cabo un estudio de tipo correlacional en una población de 48 personas mayores de 60 años de la ciudad de México, clínicamente sanas y/o controladas (bajo tratamiento médico sin descompensación en los últimos seis meses ). La muestra fué obtenida por cuotas a conveniencia.

La población de estudio fué estratificada según la edad de la siguiente manera:

	EDAD ( años )	No DE INDIVIDUOS
Adultos mayores	60 - 69	37
	≥ 70	11
Controles jóvenes	25 - 45	10
		TOTAL: 58

A todos los sujetos se les cuantificó calcio, fósforo y magnesio séricos para descartar algún posible padecimiento asociado con la osteoporosis. Así mismo se les determinó la química sanguínea y biometría hemática como exámenes de tamizaje.

Criterios de inclusión: Sujetos mayores de 60 años, ambos sexos, clínicamente sanos desde el punto de vista gerontológico ( sin padecimientos crónicos o bajo control medico estricto ), sin ingesta de complementos vitamínicos en los últimos seis meses.

Criterios de exclusión: Sujetos con padecimientos terminales y/o crónico descompensados ( cancer, diabetes mellitus e hipertensión arterial ) en los últimos seis meses, con tratamientos para osteoporosis, alcoholismo, tabaquismo e ingesta abundante de café.



## VARIABLES.

-Independientes: Antioxidantes totales séricos (AT ).

-Dependientes: Densidad mineral ósea ( DMO ).

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN
- Antioxidantes totales	- Capacidad antioxidante total en plasma humano	- mmol / L - Niveles bajos ( $\leq 1.30$ mmol / L ) - Niveles normales ( 1.31 – 1.69 mmol / L ) - Niveles altos ( $\geq 1.70$ mmol / L )	- Cuantitativa, continua y ordinal.
- Densidad mineral ósea	- Nivel de masa ósea medida a través de un densitómetro.	- Masa ósea en g/cm <sup>2</sup>	- Cuantitativa
- Osteoporosis	- Desviación estándar ( DE ) en relación a parámetros normales de adultos jóvenes	- Osteoporosis + ó -	- Nominal

## VII.1 TÉCNICAS.

### VII.1.2 Medición de la densidad mineral ósea ( DMO ).

#### Principio:

El equipo utiliza el método de absorciometría de fotón único, el cual consiste de una fuente monoenergética fotónica de yodo 125 la cual se acopla a un contador de centelleos de yoduro sódico. El radioisótopo 125 emite un rayo de fotones que pasa a través del antebrazo o del talón rodeado de un medio equivalente a tejidos blandos. El contador de centelleos se mueve hacia delante y hacia atrás sobre el otro lado del antebrazo o del talón para detectar los fotones transmitidos. Cuanto más denso es el hueso, más atenuado será el rayo de fotones monoenergéticos y menos fotones pasarán a través hasta el contador de centelleo. El grado de atenuación del rayo fotónico permite así, la medida del contenido mineral del hueso.<sup>12</sup>

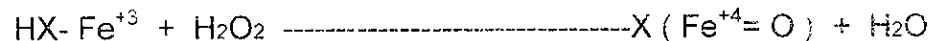
## Procedimiento:

La medición de la DMO es importante en el diagnóstico de osteoporosis así como en la evaluación del riesgo de fractura, dicha medición fue realizada en el talón izquierdo utilizando el densitómetro Norland 798, para lo cual se le pidió al sujeto descubrirse el pie izquierdo despojándose de su zapato y media o en dado caso el calcetín y colocar el pie en la abertura del equipo que se utiliza para la determinación. Al cabo de unos minutos la determinación se completa y el mismo equipo manda imprimir los resultados, los cuales se reportaron en puntuación T que es el número de desviaciones estandar para la DMO a partir de la masa ósea pico evaluada según el sexo y antecedentes étnicos, para tal efecto se evaluó un grupo control de adultos jóvenes "sanos" .

### VII.1.3. Determinación de Antioxidantes totales séricos.

#### Principio:

ABTS ( 2,2, Azino-di-[3- etilbenzotiazolín sulfonato]) se incuba con peroxidasa (metamioglobina ) y peróxido de hidrógeno para dar el radical catión  $ABTS^{\circ+}$ . Este radical presenta una coloración verde azulada relativamente estable, que se mide a 600 nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de la coloración, siendo esta, proporcional a la concentración de antioxidantes.<sup>45</sup>



Donde:

$HX-Fe^{+3}$  = Metamioglobina

$X(Fe^{+4}=O)$  = Ferrilmioglobina.

#### Muestra.

Suero fresco. ( Evitar muestras hemolizadas ). La muestra puede ser guardada no más de 36 horas cuando esta se conserva a +2 y +8 ° C. Así mismo a la muestra puede ser congelada o durante un máximo de 14 días evitando ciclos repetidos de congelación y descongelación.

## Reactivos:

Componentes	Concentraciones
1. Tampón Tampón fosfato salino	5 mmol/L, pH 7.4
2. Cromógeno Metamioglobina ABTS	6.1 $\mu\text{mol/L}$ 610 $\mu\text{mol/L}$
3. Sustrato Peróxido de hidrógeno ( forma estabilizada )	250 $\mu\text{mol/L}$
Patrón. 6-hidroxi-2,3,7,8- tetrametilcroman-2- ácido carboxílico	Lote específico.

## Preparación de los reactivos:

1. Tampón. Listo para usar. Estable hasta la fecha de caducidad cuando se conserva entre +2 y +8 °C.
2. Cromógeno. Reconstituir un vial de cromógeno 2 con 10 ml de tampón 1. Estable 2 días cuando se conserva entre +2 y +8 °C.
3. Sustrato. Diluir 1 ml de sustrato 3 con 1.5 ml de tampón 1. Estable 24 horas cuando se conserva entre +2 y +8 °C. En la forma no diluida es estable hasta la fecha de caducidad cuando se conserva entre +2 y +8 °C.

Patrón. Reconstituir un vial del patrón con 1 ml de agua doblemente desionizada. Estable durante 2 días cuando se conserva entre +2 y +8 °C o 1 mes a -20 °C.

## Procedimiento:

Longitud de onda	600nm
Cubeta	1 cm de espesor
Temperatura	37 °C
Medida	Frente al aire.

Se pipeteo en tubos de ensaye lo siguiente:

	Reactivo blanco	Patrón	Suero control*	Muestra
Agua bidestilada	20 µL	-	-	-
Patrón	-	20 µL	-	-
Suero control	-	-	20 µL	-
Muestra	-	-	-	20 µL
Cromógeno	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL

Mezclar bien y leer la absorbancia inicial (  $A_1$  ).

Añadir :

Sustrato	200 µL	200 µmL	200 µL	200 µmL.
----------	--------	---------	--------	----------

Se mezcló y comenzó a cronometrar simultáneamente. Se leyó la absorbancia ( $A_2$ ) al cabo de exactamente 3 minutos, para lo cual se empleó el microanalizador Eclipse ( Merck México ). \* Para el control de exactitud y reproducibilidad se utilizó el control Radox de Antioxidantes Totales Cat. No N X 2331.

$$A_2 - A_1 = A \text{ de la muestra}$$

$$A_2 - A_1 = A \text{ del patrón}$$

$$A_2 - A_1 = A \text{ del blanco}$$

Cálculo:

Estado de los antioxidantes totales:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Conc. Patrón.}}{(A \text{ blanco} - A \text{ patrón})}$$

$$\text{mmol/L} = \text{Factor} \times (A \text{ blanco} - A \text{ muestra})$$

Intervalo de referencia:

1.31 - 1.69 mmol /L ( suero o plasma ).

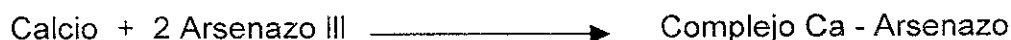
#### VII.1.4. Determinación de calcio, fósforo y magnesio.

La determinación de estos minerales se realizó en el equipo automatizado Beckman Systems Synchron CX7.

##### A) Calcio.

Principio:

El reactivo calcio se usa para medir la concentración mediante un método de reacción de punto final. En la reacción el calcio se combina con arsenazo III para dar un producto de color violeta – azulado.<sup>53</sup>



Muestra: Suero.

Procedimiento:

El sistema Synckron CX7 dispensa automáticamente los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en la cubeta de reacción. La proporción usada es una parte de muestra a 100 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 650 nm. Este cambio en absorbancia es directamente proporcional a la concentración de calcio en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de calcio.

Reactivos.

Volúmenes por ensayo:

Volumen de la muestra	3 µL
Volumen total del reactivo	300 µL
Volumen del cartucho:	

A	300 µL
B	-
C	-

Constituyentes del reactivo:	Concentración en la reacción:
------------------------------	-------------------------------

Arsenazo III	0.17 mmol/L
--------------	-------------

Control de calidad: Se analizaron los niveles de material de control multilevel 1,2 y 3 ( Normal, Alto y Bajo ).

Cálculos: El sistema efectúa todos los cálculos internamente para producir el resultado final presentado en el informe.

Intervalo de referencia:

Suero o plasma.

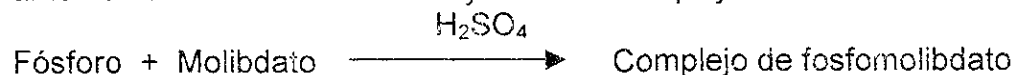
Senectos: 5.6 - 12.48 mg / dL ( 1.4 - 3.12 mmol / L ).

Adultos jóvenes: 8.08 - 10.4 mg / dL ( 2.02 - 2.6 mmol / L ).

B) Fósforo.

Principio.

El reactivo de fósforo determina la concentración de este elemento mediante un método de punto final periódico. El fósforo inorgánico reacciona con el molibdato amónico en una solución ácida y forma el complejo crómico de fosfomolibdato.<sup>53</sup>



Muestra: Suero

Procedimiento:

El sistema dosifica automáticamente los volúmenes de la muestra y del reactivo en una cubeta. La relación es una parte de muestra y 67 partes de reactivo. El sistema controla el cambio en la absorbancia a 340 nm. Este cambio es directamente proporcional a la concentración de fósforo en la muestra y es utilizado por el sistema para calcular y expresar dicha concentración.

Reactivos:

Volúmenes por ensayo:

Volumen de la muestra	4 µL
Volumen total del reactivo	267 µL

Volumen de los cartuchos:

A	243 µL
B	24 µL
C	-

Ingredientes del reactivo:

Concentración en la reacción:

Molibdato de amonio  
pH

2.5 mmol/ L  
< 1.0

Cálculos: El sistema efectúa los cálculos internamente y presenta el resultado final en un informe.

Control de calidad: se analizaron los niveles de material de control multilevel 1,2 y 3 ( Normal, Alto y bajo ).

Intervalo de referencia:

Suero o plasma.

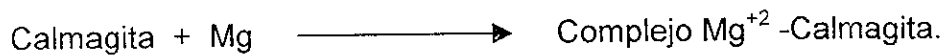
Senectos: 1.08 - 4.27 mg / dL ( 0.35 - 1.38 mmol / L ).

Adultos jóvenes: 2.48 - 4.03 mg / dL ( 0.8 - 1.3 mmol / L ).

C) Magnesio.

Principio:

El reactivo magnesio se usa para medir la concentración de magnesio mediante un método de reacción de punto final periódico. En la reacción, el magnesio se combina con la calmagita para formar cromógeno estable. El producto se forma rápidamente suministrando resultados reproducibles con un mínimo de interferencias.<sup>53</sup>



Muestra: suero

Procedimiento:

El sistema dispensa automáticamente los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en la cubeta de reacción. La proporción usada es una parte de muestra y 103 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 520 nm. Este cambio en la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de

magnesio en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de magnesio.

#### Reactivos.

#### Volúmenes por ensayo:

Volumen de la muestra	3 $\mu$ L
Volumen total del reactivo	308 $\mu$ L
Volumen del cartucho:	

A	280 $\mu$ L
B	28 $\mu$ L
C	-

#### Componentes del reactivo:

Calmagita ( reactivo de color )	0.15 mmol/L
Solución alcalina	( p H > 13.0 )

Control de calidad: Se analizaron los niveles de material de control multilevel 1,2 y 3 ( Normal, Alto y Bajo ).

Cálculos: El sistema efectúa todos los cálculos internamente para producir el resultado final presentado en el informe.

#### Intervalo de referencia:

Suero o plasma.

Senectos: 1.21 - 3.32 mg / dL ( 0.5 - 1.37 mmol / L ).

Adultos jóvenes: 1.89 - 2.47 mg / dL ( 0.78 - 1.02 mmol / L ).



### VII.1.5. Pruebas de tamizaje.

Se realizaron las siguientes determinaciones a todos los sujetos para el establecimiento del estado basal:

ANALITO	MÉTODO
Glucosa	Glucosa oxidasa
Ácido úrico	Reducción de fosfotungstato
Creatinina	Jaffé cinética
Colesterol total	Colesterol oxidasa
Triglicéridos	GPO Trinder
HDL	Colesterol oxidasa después de precipitación con fosfotungstato
Proteínas totales	Biuret
Albumina	Verde de bromocresol
Urea	Berthelot
Hemoglobina	Cianohemoglobina
Hematocrito	Microhematocrito
Eritrocitos	Tabla de equivalencia con respecto al hematocrito
Leucocitos	Recuento manual en cámara

## VIII. DISEÑO ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos se trataron por medio de estadística inferencial no paramétrica, consistiendo en medidas de tendencia central ( media:  $x = \sum xi / n$  )\* y de dispersión ( desviación estandar que es en sí la raíz cuadrada de la varianza, cuya formula es:  $S^2 = \sum(xi - x)^2 / n-1$  )\*, así como la comparación de medias para muestras independientes y apareadas empleando la distribución T- de Student. Asimismo se aplicó el análisis de regresión lineal (  $y = mx + b$  )\*\* a dichos datos, para lo cual se utilizó el paquete estadístico EPI INFO versión 6.0. \* Donde: x = media,  $\sum xi$  = sumatoria de todos y cada uno de los datos estudiados, n = número total de datos estudiados,  $S^2$  = varianza, n-1 = grados de libertad. \*\* Ecuación de la recta.

## IX. RESULTADOS.

La edad promedio de los 48 adultos mayores estudiados fue de  $66 \pm 4.4$  años, siendo un 79.2 % del sexo femenino; y para los adultos jóvenes fue de  $31.8 \pm 17.3$  años, siendo un 60 % del sexo femenino.

En cuanto a la química sanguínea y biometría hemática realizadas como exámenes de tamizaje en la población mencionada anteriormente, se observaron diferencias significativas en el grupo de adultos mayores con respecto al grupo control de adultos jóvenes en los siguientes parámetros: creatinina, albúmina, proteínas totales, glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta densidad ( HDL ), calcio, magnesio así como en hemoglobina.( Tabla 11).

Del grupo de adultos mayores, 23 presentaron osteoporosis y 25 no la tuvieron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetros bioquímicos y hematológicos de tamizaje en los individuos que padecen osteoporosis y en los que no la padecen. ( Tabla 12 ).

## VIII. DISEÑO ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos se trataron por medio de estadística inferencial no paramétrica, consistiendo en medidas de tendencia central ( media:  $x = \sum xi / n$  )\* y de dispersión ( desviación estandar que es en sí la raíz cuadrada de la varianza, cuya formula es:  $S^2 = \sum(xi - x)^2 / n-1$  )\*, así como la comparación de medias para muestras independientes y apareadas empleando la distribución T- de Student. Asimismo se aplicó el análisis de regresión lineal (  $y = mx + b$  )\*\* a dichos datos, para lo cual se utilizó el paquete estadístico EPI INFO versión 6.0. \* Donde: x = media,  $\sum xi$  = sumatoria de todos y cada uno de los datos estudiados, n = número total de datos estudiados,  $S^2$  = varianza, n-1 = grados de libertad. \*\* Ecuación de la recta.

## IX. RESULTADOS.

La edad promedio de los 48 adultos mayores estudiados fue de  $66 \pm 4.4$  años, siendo un 79.2 % del sexo femenino; y para los adultos jóvenes fue de  $31.8 \pm 17.3$  años, siendo un 60 % del sexo femenino.

En cuanto a la química sanguínea y biometría hemática realizadas como exámenes de tamizaje en la población mencionada anteriormente, se observaron diferencias significativas en el grupo de adultos mayores con respecto al grupo control de adultos jóvenes en los siguientes parámetros: creatinina, albúmina, proteínas totales, glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta densidad ( HDL ), calcio, magnesio así como en hemoglobina.( Tabla 11).

Del grupo de adultos mayores, 23 presentaron osteoporosis y 25 no la tuvieron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetros bioquímicos y hematológicos de tamizaje en los individuos que padecen osteoporosis y en los que no la padecen. ( Tabla 12 ).

TABLA 11. Características bioquímicas generales de adultos jóvenes y adultos mayores.

Parámetro	Adultos mayores n = 48	Adultos jóvenes n = 10	Valor de p
Calcio ( mg/dL )	8.99 ± 1.16	9.62 ± 0.17	0.034
Fósforo ( mg/dL )	3.13 ± 0.94	3.60 ± 0.66	NS
Magnesio ( mg/dL )	2.20 ± 0.26	2.15 ± 0.08	0.038
Glucosa ( mg/dL )	158.8 ± 44.8	78.5 ± 8.7	0.001
Urea ( mg/dL )	31.0 ± 8.70	28.9 ± 5.06	NS
Creatinina ( mg/dL )	0.74 ± 0.22	1.03 ± 0.20	0.000
Albúmina ( g/dL )	3.97 ± 0.60	4.60 ± 0.3	0.001
Proteínas ( g/dL )	7.04 ± 1.30	7.99 ± 0.51	0.028
Colesterol ( mg/dL )	237 ± 75.45	185.5 ± 36.9	0.018
Triglicéridos ( mg/dL )	106 ± 78.50	139.8 ± 83.0	NS
HDL ( mg/dL )	41.95 ± 14.25	55.1 ± 15.8	0.011
Ácido úrico ( mg/dL )	4.50 ± 2.00	4.30 ± 1.40	NS
Hemoglobina ( g/dL )	14.81 ± 1.42	15.96 ± 1.19	0.041
Hematocrito (%)	45.85 ± 4.25	46.3 ± 2.50	NS
Eritrocitos ( $\times 10^6$ /mm <sup>3</sup> )	5.35 ± 0.54	5.40 ± 0.34	NS
Leucocitos ( / mm <sup>3</sup> )	6172 ± 1432	7610 ± 2761	NS

NS = no hay diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 12. Parámetros bioquímicos y hematológicos determinados en los adultos mayores sin osteoporosis y adultos mayores con osteoporosis.

Parámetro	Sin osteoporosis* n = 25	Con osteoporosis* n = 23
Calcio ( mg/dL )	8.97 ± 1.21	9.02 ± 1.12
Fósforo ( mg/dL )	3.08 ± 0.57	3.18 ± 0.75
Magnesio ( mg/dL )	1.19 ± 0.29	2.03 ± 0.23
Glucosa ( mg/dL )	115.20 ± 61.77	87.31 ± 27.90
Urea ( mg/dL )	30.40 ± 7.00	31.70 ± 10.40
Creatinina ( mg/dL )	0.69 ± 0.20	0.80 ± 0.25
Albúmina ( g/dL )	3.96 ± 0.59	3.99 ± 0.62
Proteínas ( g/dL )	7.12 ± 1.34	6.96 ± 1.26
Colesterol ( mg/dL )	215.20 ± 50.90	259.00 ± 100.00
Triglicéridos ( mg/dL )	210.00 ± 85.00	191.00 ± 72.00
HDL ( mg/dL )	40.90 ± 14.50	43.00 ± 14.00
Ácido úrico ( mg/dL )	3.93 ± 1.70	5.10 ± 2.30
Hemoglobina ( g/dL )	14.84 ± 1.20	14.78 ± 1.64
Hematocrito ( % )	45.80 ± 3.60	45.90 ± 4.90
Eritrocitos (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.30 ± 0.49	5.40 ± 0.60
Leucocitos ( / mm <sup>3</sup> )	6034 ± 1193	6310 ± 1672

\*No existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, debido a que los valores de p son mayores de 0.05.

En cuanto a la DMO, se observaron diferencias estadísticamente significativas (  $p < 0.05$  ) entre el grupo de adultos mayores y el grupo de adultos jóvenes. En lo que respecta a la concentración de AT séricos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre adultos jóvenes y ancianos.(Tabla 13 ).

TABLA 13. Valores de antioxidantes totales séricos y densitometría de adultos jóvenes y grupo de adultos mayores.

Parámetro	Adultos jóvenes n = 10	Adultos mayores n = 48	Valor de p
Antioxidantes totales ( mmol / L )	1.21 ± 0.22	1.12 ± 0.14	0.290
DMO ( Score T )	0.34 ± 0.45	-2.34 ± 1.10	0.001

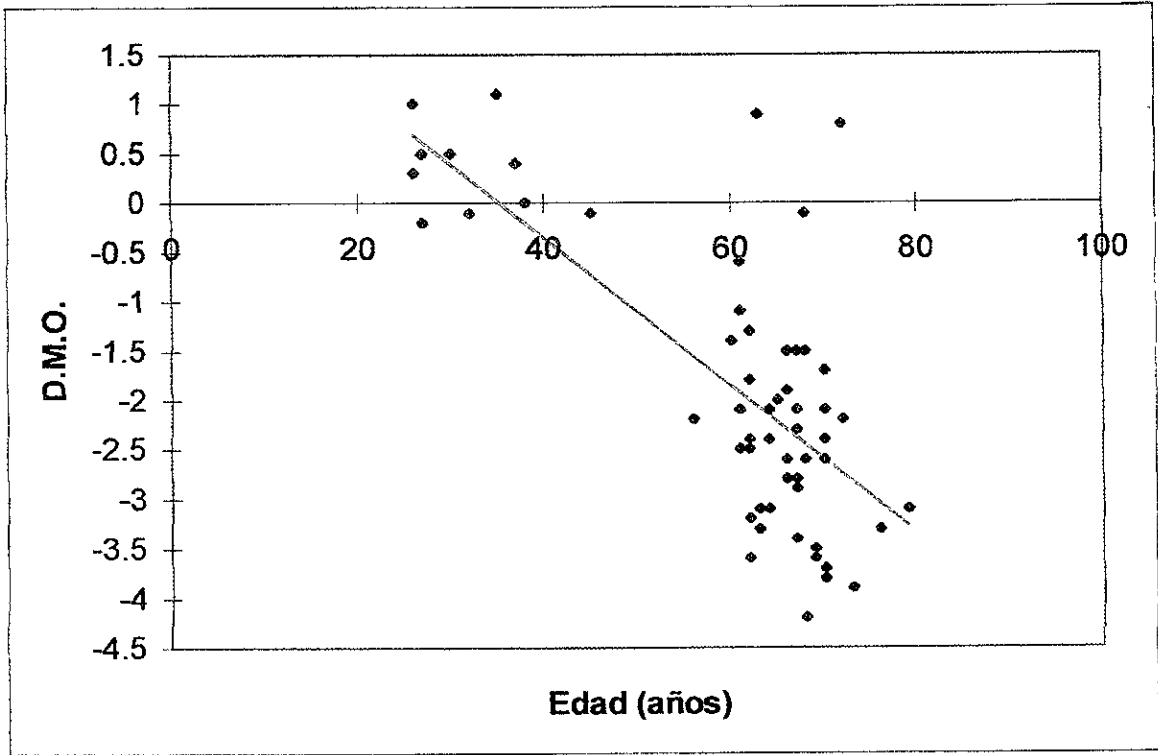
En cuanto a la relación que guardan los AT séricos con la DMO, se observó que 92% de las personas sin osteoporosis presentaron niveles de antioxidantes totales bajos ( $\leq 1.30$  mmol / L ) y 8 % presentaron niveles medios ( 1.31 – 1.69 mmol/L ). Con respecto a los individuos que padecen de osteoporosis 87 % presentaron niveles bajos de antioxidantes totales y 13 % presentaron niveles medios. (Tabla 14 ). Es importante mencionar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (  $P > 0.1$  ).

Tabla 14. Relación de antioxidantes totales séricos con osteoporosis.

Antioxidantes ( mmol / L )	Densitometría				Total
	Sin osteoporosis		Con osteoporosis		
	No. de sujetos	Frec %	No. de sujetos	Frec %	
Niveles medios ( 1.31- 1.69 )	2	8	3	13	5
Niveles bajos ( $\leq 1.30$ )	23	92	20	87	43
Total	25	100	23	100	48

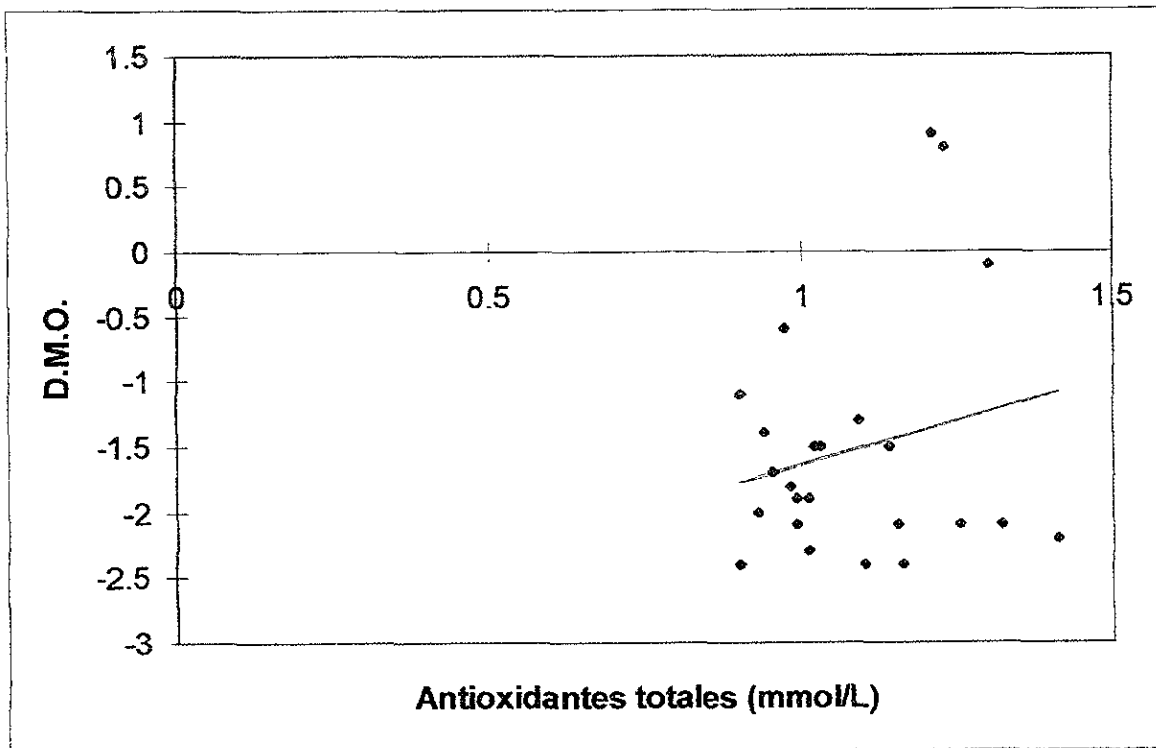
Por otro lado se corroboró que a medida que avanza la edad, el individuo tiende a disminuir su DMO. Por lo que se observó una correlación negativa entre la edad y la DMO ( Gráf. 1). Asimismo, se observó que en los sujetos sin osteoporosis se da una correlación positiva entre la DMO y los AT séricos (  $r = 0.209$ , Gráf. 2 ), la cual es más marcada que la que presentan los sujetos con osteoporosis (  $r = 0.183$ , Gráf.3).

Gráfica 1. Curva de regresión ajustada entre la densidad mineral ósea y la edad.





Gráfica 2. Curva de regresión ajustada de la densidad mineral ósea y los antioxidantes totales séricos en los sujetos senectos sin osteoporosis.



$r = 0.209$      $y = -2.99 + 1.35x$   
 $r^2 = 0.044$

## X. DISCUSIÓN.

El estrés oxidativo ha sido relacionado con diversos procesos patológicos,<sup>31,54</sup> sin embargo su vinculación fisiopatológica con la osteoporosis ha sido escasamente abordada. Por tal motivo, en la presente investigación se llevó a cabo un estudio correlacional, con el fin de evaluar la asociación entre los niveles séricos de antioxidantes totales y la densidad mineral ósea.

En la osteoporosis el proceso de remodelación ósea se encuentra alterado debido a que no hay un equilibrio entre la formación y resorción ósea, dado que este se inclina hacia una mayor resorción en la cual participan los osteoclastos, células que se encargan de resorber el tejido óseo.<sup>4</sup> Algunas investigaciones afirman que los osteoclastos generan radicales libres derivados de oxígeno como parte del proceso de la remodelación ósea,<sup>47,48</sup> en donde el peróxido de hidrógeno juega un papel importante ya que interviene promoviendo la diferenciación de células precursoras osteoclasticas a osteoclastos,<sup>48,49-51</sup> por lo que es de esperarse que al aumentar la resorción ósea también aumente la producción de radicales libres llegando así a generar estrés oxidativo, el cual es un desequilibrio entre las defensas antioxidantes y la producción de radicales libres, la cual por supuesto resulta ser mayor.<sup>31,44</sup>

Por otra parte, en lo que compete a los resultados en cuanto a la comparación de los grupos de estudio en los parámetros bioquímicos y hematológicos de rutina para el establecimiento del estado basal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de adultos mayores con respecto al grupo de adultos jóvenes en los siguientes metabolitos: calcio, magnesio, glucosa, creatinina, albúmina, proteínas totales, colesterol, HDL así como en hemoglobina, lo cual es consistente con Sánchez y cols. (1998)<sup>21</sup>, puesto que estos parámetros cambian con la edad. En cuanto a los senectos con y sin osteoporosis no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros realizados para determinar el estado basal, lo cual concuerda con varios autores, en relación a que estos parámetros no se ven afectados por la enfermedad.<sup>4,10,30</sup> Asimismo, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en calcio fósforo y magnesio, ya que aunque las tasas de formación y resorción ósea se perturban en la osteoporosis, existen notablemente pocos cambios en el calcio plasmático así como en el metabolismo de fosfatos y de magnesio, por lo que los cambios en estos son tan pequeños que caen típicamente dentro del intervalo de referencia del laboratorio.<sup>4</sup>

En cuanto a los niveles de AT séricos en el grupo de personas mayores de 60 años y el grupo de adultos jóvenes no se encontró diferencia estadísticamente significativa, observándose que la minoría de los sujetos senectos presenta niveles normales de AT séricos ( 11% ), lo cual en parte es consistente con lo reportado por Mendoza y cols. ( 1999 )<sup>55</sup>, quien reportó, que solamente el 25 % de la población de adultos mayores presenta niveles de AT séricos normales. Los niveles bajos de AT séricos probablemente se deban a una nutrición inadecuada e ingesta insuficiente de alimentos ricos en antioxidantes, debido a que estos son indispensables para el organismo dado que los antioxidantes endógenos no son suficientes para contrarrestar el ataque oxidativo.<sup>56,57</sup>

Con respecto a lo anterior, es importante mencionar que el método utilizado en este estudio para medir los antioxidantes totales ( TEAC de Randox ) no mide adecuadamente albúmina y ácido úrico <sup>46</sup>, sin embargo aparentemente estos resultados no se ven afectados por esta deficiencia que presenta el método, puesto que los niveles de albúmina y ácido úrico no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de senectos con y sin osteoporosis de tal manera que la medición de AT séricos se puede decir que es confiable.<sup>55</sup>

Por otro lado se corroboró que a medida que avanza la edad, el individuo tiende a disminuir su DMO, por lo que se observó una correlación negativa entre ésta y la edad, esto es consistente con los hallazgos reportados que mencionan que conforme aumenta la edad se incrementa la actividad osteoclástica por incremento de la PTH, además de la inactividad física en la que van cayendo los adultos mayores.<sup>10,13-16,58</sup> Asimismo, se observó una correlación positiva entre la DMO y los AT séricos de los sujetos sin osteoporosis, la cual aunque no es significativa, se observa que es más remarcada que la correlación positiva observada en los sujetos con osteoporosis, esto parece indicar que los niveles de AT séricos son independientes de la DMO en la osteoporosis. Sin embargo Avitabile M y cols. (1991)<sup>52</sup>, indican que estudios densitométricos realizados en ancianos cuyos resultados fueron bajos coincidieron con la disminución sérica de la enzima antioxidante glutatión reductasa, por lo que se sustenta, en parte, la hipótesis de que puede existir relación entre la baja actividad antioxidante y el proceso de resorción ósea aumentado a consecuencia del incremento en los niveles de radicales libres. Maenpaa y cols. ( 1989 )<sup>55</sup> Indican que los antioxidantes tienden a disminuir cuando se ve disminuida la actividad metabólica ósea (formación ósea disminuida ), lo cual atribuyen a una deficiente nutrición así como a una disminución en la concentración de la vitamina D. La independencia entre la DMO y los AT séricos parece contradictoria ya que hay estudios que muestran que los osteoclastos generan estrés oxidativo en la resorción ósea.<sup>48,49</sup> Sin embargo, parece necesario utilizar otro marcador de estrés oxidativo más sensible que los AT.

Finalmente, aunque la hipótesis propuesta en este estudio no se comprobó del todo, los resultados obtenidos muestran una baja tendencia de asociación directamente proporcional entre los AT séricos y la DMO en los sujetos con osteoporosis, por lo que se considera que los resultados de este estudio exploratorio justifican continuar la línea de investigación haciendo ajustes en relación al tamaño de muestra y métodos ( en los cuales se consideren todos los elementos involucrados en el estrés oxidativo, tales como los factores pro-oxidantes, lipoperóxidos, proteínas: albúmina y transferrina, así como ácido úrico, vitaminas A, C y E ,enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y reductasa y antioxidantes totales<sup>59</sup>, pudiendo tal vez, contribuir así, a complementar el diagnóstico de osteoporosis.

## XI. CONCLUSIONES.

- Existe una tendencia de asociación directamente proporcional entre la densidad mineral ósea y los niveles séricos de antioxidantes totales.
- Al igual que en otros estudios, se observó que la densidad mineral ósea disminuye en los adultos mayores conforme avanza la edad.

## XII. RECOMENDACIONES.

- Aunque los resultados obtenidos no permitieron comprobar del todo la hipótesis, la asociación observada entre antioxidantes totales séricos y densidad mineral ósea justifica la continuación del estudio en una muestra más amplia, considerando todos los elementos involucrados en el estrés oxidativo.
- Asimismo es conveniente llevar a cabo ensayos clínicos controlados con el fin de evaluar la utilidad de la administración de complementos vitamínicos antioxidantes ( Vitaminas A, C y E, ) sobre la DMO en adultos mayores.

### XIII. REFERENCIAS.

1. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática: La tercera edad en México: INEGI: 1993, 1995, 1997 y 2000.
2. Secretaria de salud. Morbilidad 1996. México: Subdirección de planeación. Dirección general de estadística e informática. Secretaria de salud, 1997.
3. Kupferberg BI. Osteoporosis en la postmenopausia. Epidemiología, etiopatogenia y diagnóstico: 2001. Available. URL. <http://www.tocogineconet.com.ar/revisiones/osteoporosis.htm>.
4. Tamayo OJ. Osteoporosis, enfoque integral. Importancia social de la osteoporosis. México: Lab Roche; 1997. p. 1 – 67.
5. Medvedev ZA. An attempt at rational classification of theoris of ageing. Biol Rev 1990; 65: 375 - 398.
6. Rusting RL. ¿Porqué envejecemos ?. Scientific Am 1992; 257: 104 - 112.
7. Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. Med Lab Sci 1992; 49: 399 - 412.
8. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL Harrison, principios de medicina interna. 13ª Ed. España: Editorial Interamericana MacGraw - Hill; 1994. p. 2500 - 2506.
9. Cisneros DF, Méndez HJ, González CY, Loza SJ. Algoritmo para el tratamiento de la osteoporosis. Rev Mex Ortop Traum 1995; 9: 340- 350.
10. Kanis JA. Osteoporosis. Reino Unido: Editorial Brackwell Science, 1996 p. 1 - 3, 26 - 36, 65 - 75.
11. Kleerekoper M. Detecting Osteoporosis. Posgrad Med 1998; 103 : 45 - 47, 51,52, 62,63.
12. Netter FH. Sistema músculo esquelético. Anatomía, fisiología y enfermedades metabólicas. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas ; 1994. p. 178 - 191, 216 - 228.
13. Franklin H, Epstein, MD. Mechanisms of disease. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. N Eng J Med. 1995; 332 : 305 - 311.
14. Baluja CY, Dinis AR, Martínez CO, Pérez ED. Factores involucrados en el origen y desarrollo de la osteoporosis. Bioquímica 1999; 24 : 49 - 54

15. Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Arch Intern Med 1996; 156: 1399 - 1411.
16. Burger H, de Laet CE, Van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, Pols HA. Risk factors for increased bone loss in an elderly population. Am J Epidemiol 1998; 147 : 871 - 879.
17. Baluja I, Brey CA, Baluja IB. Marcadores bioquímicos asociados a la osteoporosis. Bioquímica 1998; 23 : 788 - 793
18. Johnston CC, Slemenda CW. Pathogenesis of osteoporosis. Bone 1995; 17 : 19- 22.
19. Anderson SC, Cokayne S. Química clínica. México: Editorial Interamericana McGraw - Hill;1995. p. 530 - 536.
20. Walshe M. Medicina geriátrica. México: Editorial Interamericana McGraw - Hill; 1987. p. 285 - 289.
21. Sánchez RM, Mendoza NV, García SÁ, González GB, Rodríguez TE, González OA. Valores de referencia de poblaciones senecta y adulta de la ciudad de México. Parámetros bioquímicos y hematológicos. Acta Bioq Clín Latinoam. 1998; 32 : 397- 405.
22. Minisymposium osteoporosis and calcium. J Med 1992; 231: 145 - 149.
23. Codevilla AH, Mac Kay ML. Calcitonina y osteoporosis. Reumatol Internac 1997; 7 : 14- 21.
24. Garrido M, Pérez CR, Galán F. Osteoporosis y calcitonina. Sandorama 1983; 15 - 26.
25. Cisneros DF, Méndez HJ, Cruz GI, Salgado LJ. Valor de " Osteotrend" y densitometría en el diagnóstico de osteoporosis. Rev Mex Ortop Traum 1994; 8 : 198 - 200.
26. Dequerer J, Pearson J, Reeve J, Henley M, Bright J, Felsenberg D, Kalender W, Laval-Jeantet AM, Ruegsegger P, Adams J, and et al. Dual X- Ray absorptiometry- cross calibration and normative reference ranges for the spine: results of a european community concerted action. Bone 1995; 17 : 247- 254.
27. Queralto JM, Torres J, Roca B, Guinot M. Evolución de varios marcadores del metabolismo óseo en la menopausia. Bioquímica 1999; 24 : 3- 10.



28. Pierre D, Delmas MD. Biochemical markers of bone turnover I: Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95 ( Suppl 5 A): 11 S - 16 S.
29. Bente JR. Biochemical markers of bone turnover II: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95 ( Suppl 5 A): 17 S – 21 S.
30. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30 : 573 - 593.
31. Halliwell B. Estrés oxidativo. En: Organización Panamericana de la Salud. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7a ed. España: Ed. OPS / International Life Sciences Institute, 1997: 636 - 642.
32. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996; 273: 59 - 63.
33. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Bri Med Bull.* 1993; 49 : 481 - 493.
34. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human. *Am J Med* 1991; 91 ( Suppl 3c ): 14 S – 22 S.
35. Babior BM. Oxygen- dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978;298: 659 - 668.
36. Gutteridge JMC. Free radicals and aging. *Rev Clin Gerontol* 1994; 4: 279 - 288.
37. Dean RJ, Thomas SM Garner A. Free radical mediated fragmentation of monoamine oxidasa in the mitochondrial membrane. Role of lipid radicals. *Biochem J* 1986; 240: 489 - 494
38. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41 : 1819 - 1828.
39. Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN. Oxidative the age to DNA during aging: 8- hidroxy-2 guanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 453- 537.
40. Davies KJA. Protein damage and degradation by oxygen radicals. 1.General aspects. *J Biol Chem* 1987; 262: 9895-9901.
41. Halliwell B, Gutteridge JMC. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 125 - 126.

42. Pacifici RE, Kelvin DJA. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: The free radical theory of ageing revisited. *Gerontology* 1991; 37: 166-180.
43. Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen free radicals in the oxidative reduction of proteins. *Ach Med Res* 1996; 27: 1-6.
44. Schofield D, Braganza FM. Shortcomings of an automated assay for total antioxidant status in biological fluids. *Clin Chem* 1996; 42:1712 – 1714.
45. Strube M, Guido RMN. Pitfalls in a method for assessment of total antioxidant capacity. *Free Radic Res* 1997; 26: 516 – 521.
46. Cao G, Prior R. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1209 – 1315.
47. Ries WL, Key LL, Rodriguiz RM. Nitroblue tetrazolium reduction and bone resorption by osteoclast in vitro inhibited by a manganese – based superoxide dismutase mimic. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 931 - 939.
48. Suda N. Role of free radicals in bone resorption. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1991; 58: 603,602..
49. Key LL, Ries WL, Taylor RG, Hays BD, Pitzer BL. Oxygen derived free radicals in osteoclast: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. *Bone* 1990; 11: 115 - 119.
50. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonwald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen – derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990; 85: 632 - 639.
51. Key LL, Ries WL, Glasscock H, Rodriguiz R, Jaffe H. Osteoclastic Superoxide generation: taking control of bone resorption using modulators of superoxide concentrations. *Int J Tissue React* 1992; 14: 295 - 298.
52. Avitabile M, Campagna NE, Magri GA, Vinci M, Sciacca G, Alia G, Ferro A. Correlation between glutathione reductases and bone densitometry values. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1991; 67: 931 - 937.
53. Henry JB. Diagnóstico y tratamiento clínicos. México: Ediciones Científicas y Técnicas 9ª Ed. 1994 p. 571 - 585.
54. Mendoza NV, Sánchez RM, Retana UR, Vargas GL, Altamirano LM. Total antioxidant levels, gender, and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of elderly. *Mech Ageing Dev* 2001; 1 – 13.