



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Determinación de concentración de vitamina D en un grupo de pacientes menopáusicas de un Hospital de Tercer Nivel

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

IRVING ROGELIO GUTIÉRREZ LUNA

ASESORA: M. en C. ANA LAURA VÁZQUEZ MARTÍNEZ

ASESOR EXTERNO: Dr. MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Determinación de concentración de vitamina D en un grupo de pacientes menopáusicas de un Hospital de Tercer Nivel.

Que presenta el pasante: Irving Rogelio Gutiérrez Luna
Con número de cuenta: 309087188 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Mayo de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. René Damián Santos	
2do. SUPLENTE	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

DEDICATORIAS

A mis padres, Dolores y Rogelio, porque su esfuerzo y afecto han sido fundamentales en mi desarrollo personal y profesional. Sin ustedes ninguna de mis metas hubieran sido concluidas. Nunca dejaré de agradecerles todo lo que han hecho por mí.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Que gracias a su esfuerzo y dedicación estoy donde me encuentro ahora, porque sin su confianza, soporte, cariño y apoyo nada de esto hubiera sido posible. Gracias por todo su afecto, por enseñarme a siempre dar lo mejor de mí, por todas sus enseñanzas de vida y por estar disponibles en todo momento cuando lo necesito. Este logro también es de ustedes porque confiaron en mis ideales y en este proyecto que hoy me forja como un profesional y un mejor ser humano. Gracias por sentirse orgullosos de mí, tengan por seguro que yo lo estoy de ustedes.

A mis hermanas:

Yasemin y Erika que siempre han estado seguras de que iba lograr esto y me apoyaron en este camino. Tengan por seguro que yo estaré siempre con ustedes de igual manera. Las quiero mucho.

A mis amigos:

Ileana, Daniel, Tania, Yesenia y Clara porque me enseñaron que los amigos siempre van a estar ahí en las buenas y en las malas. Por su apoyo enorme en todos estos cuatro años de carrera.

A mis amigos Alan, Rafa, Michelle, Val, Andy, Alexis y Ceci porque a pesar de conocernos a mitad de la carrera creamos lazos de amistad tan fuertes que estoy seguro nunca desaparecerán. También agradezco tu amistad Paola porque siempre has estado presente en momentos y viajes increíbles.

A mi familia:

Por estar siempre dándome ánimos ante cualquier situación en la que me encuentre. A mis padrinos Rogelio Luna y Hermelinda Terán por siempre enseñarme a ser un mejor ser humano, inculcarme buenos valores, por su protección y por su respaldo, ante todo. A mi tía Beatriz Luna por su apoyo,

confianza y por estar presente en todo momento. A mi tío Antonio Luna porque sé que siempre contaré con su apoyo en cualquier momento. En fin, a toda mi familia por su aprecio.

A mi jurado:

Dra. María Esther Revuelta Miranda, QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz, M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez, QFB. René Damián Santos y M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado, por su presencia en el examen, por el apoyo, por las recomendaciones y las propuestas aportadas para mejorar mi trabajo. Con cada uno de ustedes lleve asignaturas a lo largo de mi carrera lo cual agradezco porque conocí su labor y me llevo muchos conocimientos. A mi asesora interna Ana Laura por apoyarme en mi servicio social, prácticas profesionales y por darme su confianza en el desarrollo de este proyecto.

A mi asesor externo Dr. Marcelino Hernández Valencia por el tiempo dedicado, por la facilidad para otorgarme invitaciones para acudir a cursos relacionados con mi trabajo y por la autorización de realizar mi tesis bajo su mando en la Unidad de Investigaciones Médicas en Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Por último, pero no menos importante a la UNAM y a la FES Cuautitlán, por todos los conocimientos adquiridos en estos años que he sido parte de esta comunidad.

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Ciclo Menstrual	2
2.1 Ciclo ovárico	2
2.2 Ciclo uterino	2
2.3 Control hormonal del ciclo menstrual	4
2.3.1 Fase folicular temprana	4
2.3.2 Fase folicular tardía	5
2.3.3 Ovulación	5
2.3.4 Fase lútea temprana	6
2.3.5 Fase lútea tardía y menstruación	6
3. Menopausia y climaterio	8
3.1 Menopausia	8
3.2 Climaterio	8
3.3 Epidemiología de la menopausia	9
3.4 Diagnóstico de la menopausia	10
3.5 Endocrinología del climaterio, la menopausia y la posmenopausia	10
3.6 Signos y síntomas relacionados con el climaterio	13
3.6.1 Síntomas vasomotores	14
3.6.2 Síntomas vaginales	15
3.6.3 Síntomas urinarios	16
3.6.4 Síntomas sexuales	16
3.6.5 Síntomas psicológicos y emocionales	17
3.7 Problemas de salud	17
3.7.1 Osteoporosis y riesgo de fractura	18
4. El sistema esquelético: tejido óseo	20
4.1 Funciones	20
4.2 Histología	21
4.3 Remodelación del hueso	23
5. Balance endocrino del metabolismo del calcio	26
5.1 Hormona paratiroidea	27
5.1.1 Efecto directo sobre el hueso	28
5.1.2 Efecto crónico sobre el hueso	32
5.1.3 Efecto directo sobre los riñones	32
5.1.4 Efecto indirecto sobre los riñones	33
5.1.5 Metabolismo de fosfato	35
5.2 Hormona Calcitonina	37
6. Vitamina D	39
6.1 Metabolismo de la vitamina D ₃	39

6.2 Regulación del metabolismo de la vitamina D ₃	42
6.3 Transporte de la vitamina D ₃	45
6.4 Excreción	45
6.5 Acciones de la 1,25-dihidroxitamina D ₃	46
6.5.1 Acciones genómicas	47
6.5.2 Acciones no genómicas	47
6.5.3 Acciones clásicas	49
6.5.3.1 Intestino	50
6.5.3.2 Esqueleto	52
6.5.3.3 Glándula paratiroides	52
6.5.3.4 Riñón	53
6.5.4 Efectos “no clásicos”	54
6.5.4.1 Vitamina D y diabetes	54
6.5.4.2 Vitamina D y enfermedades cardiovasculares	56
6.5.4.3 Vitamina D y cáncer	57
6.5.4.4 Vitamina D y sistema inmune	58
6.6 Concentraciones séricas de vitamina D	60
6.7 Niveles inadecuados de vitamina D	61
6.8 Efectos de los niveles inadecuados de la vitamina D en el metabolismo óseo	64
6.9 Fuentes de vitamina D	65
6.9.1 Exposición solar	65
6.9.2 Fuente alimentaria	66
6.9.2.1 Ingesta alimentaria de vitamina D en Latinoamérica	69
6.9.2.2 Recomendaciones sobre la ingesta alimentaria adecuada	68
6.10 Concentraciones séricas de 25-hidroxitamina D ₃ en adultos mexicanos	69
6.11 Prevalencia mundial de niveles inadecuados de 25-hidroxitamina D ₃ en mujeres	70
6.12 Intoxicación por vitamina D	71
6.13 Medición de vitamina D	71
7. Metodologías involucradas en el desarrollo del trabajo	73
7.1 Estudio antropométrico	73
7.1.1 Analizador de composición corporal modelo ioi 353	73
7.2 Electroquimioluminiscencia	75
7.2.1 Determinación de FSH	76
7.2.1.1 Principio del test	77
7.3 Espectrofotometría	79

7.3.1 Determinación de calcio	79
7.3.1.1 Principio del test	80
7.3.2 Determinación de fósforo	80
7.3.2.1 Principio del test	80
8. Justificación	81
9. Objetivos	82
9.1 Objetivo general	82
9.2 Objetivos específicos	82
10. Hipótesis	83
11. Material, métodos y diseño	84
11.1 Criterios de inclusión	84
11.2 Criterios de exclusión	84
11.3 Criterios de eliminación	84
11.4 Evaluación clínica	84
11.5 Análisis antropométrico	85
11.6 Pruebas de laboratorio	85
11.7 Aspectos éticos	85
11.8 Análisis estadístico	85
11.9 Diagrama metodológico	86
12. Resultados	87
13. Análisis de resultados	94
14. Conclusiones	101
15. Perspectivas	102
16. Referencias bibliográficas	103
17. Anexos	111

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Ciclo menstrual	3
Figura 2. Control hormonal del ciclo menstrual	7
Figura 3. Menopausia y etapas adyacentes	9
Figura 4. Efectos de los estrógenos en el organismo	13
Figura 5. Tipos de células en el tejido óseo	22
Figura 6. Papel de los osteoblastos en el control del desarrollo y actividad de los osteoclastos	25
Figura 7. Ubicación anatómica de las glándulas paratiroides	27
Figura 8. Organización del hueso compacto en osteones	29

Figura 9. Intercambios rápidos y lentos de Ca^{2+} a través de la membrana ósea osteocítica-osteoblástica	31
Figura 10. Interacciones entre PTH y la vitamina D para controlar el calcio en plasma	34
Figura 11. Control del fosfato en plasma	36
Figura 12. Asas de retroalimentación negativa que controlan la hormona paratiroidea (PTH) y la secreción de calcitonina	38
Figura 13. Producción y metabolismo de la vitamina D_3	40
Figura 14. Estructura química de la vitamina D_2 y vitamina D_3	42
Figura 15. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo de calcio, fósforo y el hueso	44
Figura 16. Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D_3	49
Figura 17. Mecanismo de la 1,25-dihidroxitamin D_3 en el intestino para la absorción de calcio	50
Figura 18. Mecanismo de la 1,25-dihidroxitamin D_3 en el intestino para la absorción de fósforo	51
Figura 19. Efectos esqueléticos de la señalización de 1,25-dihidroxitamina D_3	53
Figura 20. Sitios de acción de vitamina D activa en la protección contra la diabetes	56
Figura 21. Principales causas de deficiencia de vitamina D y consecuencias potenciales en el estado de salud	63
Figura 22. Prevalencia mundial de niveles inadecuados de 25-hidroxitamina D_3 en mujeres	70
Figura 23. Primera incubación en la técnica de Electroquimioluminiscencia	77
Figura 24. Segunda incubación en la técnica de Electroquimioluminiscencia	78
Figura 25. Celda de reacción de la técnica de Electroquimioluminiscencia	78
Figura 26. Estatus de vitamina D del grupo de estudio basados en los niveles de 25-hidroxitamina D_3	89
Figura 27. Correlación entre las concentraciones de vitamina D y PTH	90
Figura 28. Porcentaje de pacientes de acuerdo a su composición corporal	91
Figura 29. Porcentaje de pacientes de acuerdo al porcentaje de grasa corporal	92

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Eventos endocrinológicos durante el climaterio	12
Tabla 2. Signos y síntomas asociados al climaterio	14
Tabla 3. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D ₃	46
Tabla 4. Definiciones de estatus de vitamina D basadas en los niveles de 25-hidroxitamina D ₃	60
Tabla 5. Causas y efectos principales de deficiencia de vitamina D	62
Tabla 6. Manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de la deficiencia de vitamina D	64
Tabla 7. Fuentes naturales de vitamina D	67
Tabla 8. Estado de vitamina D en adultos mexicanos de acuerdo con puntos de corte internacionales	69
Tabla 9. Pruebas de laboratorio que utilizan el método electroquimioluminiscencia	76
Tabla 10. Estatus de vitamina D del grupo de estudio basados en los niveles de 25-hidrovitamina D ₃	89
Tabla 11. Concentraciones de los parámetros de laboratorio analizados	90
Tabla 12. Clasificación de peso normal, sobrepeso y obesidad según IMC	91
Tabla 13. Interpretación de valores de porcentaje de grasa corporal	92
Tabla 14. Interpretación de valores de grasa visceral	93

ABREVIATURAS

°C	Grados Celsius
1,25OHD ₃	1,25-dihidroxivitamina D ₃
25OHD ₃	25-hidroxivitamina D ₃
ADN	Ácido desoxirribonucleico
am	Antes del mediodía
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ATP	Adenosín trifosfato
BIA	Bioimpedancia eléctrica
Ca ²⁺	Calcio
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Fosfato de calcio
CaBP	Proteína de unión a calcio
CaSR	Receptor sensible a calcio
Cl ⁻	Ion cloruro
cm ²	Centímetros cuadrados
DBP	Proteína de unión a vitamina D
E2	Estradiol
ECLIA	Electroquimioluminiscencia
FGF-23	Factor de crecimiento fibroblástico-23
FPS	Factor de protección solar
FSH	Hormona folículo estimulante
g	Gramos
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HAART	Terapia antiretroviral de gran actividad
HCl	Ácido clorhídrico
IMC	Índice de Masa Corporal
INF-γ	Interferón gamma
IR	Infrarrojo
kg	Kilogramos
L	Litro
LEC	Líquido extracelular
LH	Hormona luteinizante
m	Metro
mL	Mililitro
mm	Milímetro
NCX1	Transportador de sodio/calcio
nm	Nanómetro

NTP2	Proteína transportadora de sodio-fosfato tipo 2
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina
pg	Picogramos
PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinasa
PKA	Proteína quinasa A
PKC	Proteína quinasa C
pm	Después del mediodía
PMCA1	Bomba de calcio de membrana plasmática
PO₄³⁻	Fosfato
PTH	Hormona paratiroidea
RANK	Receptor activador del factor nuclear κB
RANKL	Ligando RANK
RNA	Ácido ribonucleico
rpm	Revoluciones por minuto
TAC	Tomografía axial computarizada
TRPV5	Canal de calcio epitelial 5
TRPV6	Canal de calcio epitelial 6
TSH	Tirotropina
UI	Unidades Internacionales
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B
VDR	Receptor de vitamina D
VDR-RXR	Complejo receptor de vitamina D – receptor X del ácido retinoico

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de los niveles inadecuados de vitamina D en mujeres en menopausia es un tema de gran interés no solo por sus implicaciones en el metabolismo mineral óseo y el equilibrio fosfocálcico, sino también por la posible vinculación con distintas condiciones médicas. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la hipovitaminosis D en este grupo, conocer su asociación con los cambios en el metabolismo fosfocálcico y la composición corporal. **Metodología:** Estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal en pacientes mayores de 40 años que acudieron al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Resultados:** Se incluyó a 61 mujeres con menopausia confirmada hormonalmente. Se consideraron variables clínicas (edad, peso, altura), de laboratorio (concentraciones de calcio, fósforo y hormona paratiroides) y la presencia o ausencia de obesidad. Las concentraciones de vitamina D inferior a 30 ng/mL se observó en 54 pacientes (88.5%). La obesidad determinada por análisis antropométrico se observó en la mayoría de las pacientes. Se observó una correlación negativa entre las concentraciones de vitamina D y las concentraciones de hormona paratiroidea ($P=0.032$). No se observó una correlación significativa con las concentraciones de calcio ($P=0.36$) y fósforo ($P=0.74$). Asimismo, tampoco se encontró asociación entre los niveles de vitamina D y datos antropométricos indicadores de obesidad: IMC ($P=0.116$), porcentaje de grasa corporal ($P=0.076$) y área de grasa visceral ($P=0.090$). **Conclusiones:** La hipovitaminosis D en pacientes menopáusicas es una situación más frecuente de lo que se piensa, y por ende urgen acciones a nivel de salud pública para evitar las complicaciones que se le asocian. Las concentraciones de PTH séricas podrían ser útiles para predecir los niveles de vitamina D. En varios estudios de obesidad y adiposidad corporal se han asociado positivamente con la deficiencia de vitamina D, lo cual no fue observado en esta investigación, por lo que se requieren más investigaciones científicas para en un futuro describir los mecanismos bioquímicos involucrados en los diferentes tipos de tejido adiposo y su posible contribución en la reducción de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ en individuos con sobrepeso y obesidad.

1. INTRODUCCIÓN

En la última década se ha reportado un gran interés en el metabolismo y fisiología de la vitamina D, que además de ser un micronutriente esencial, se comporta como una hormona involucrada en múltiples funciones del organismo, por lo que el aporte adecuado, ya sea por medio de la dieta o por la producción cutánea en respuesta a la luz solar, es fundamental para la salud durante todas las etapas de la vida (Valero y Hawkins, 2007).

Históricamente, se ha comprobado que la vitamina D juega un rol preponderante en la homeostasis del calcio y fósforo, y su deficiencia puede provocar pérdida de densidad mineral ósea, lo que puede conducir al desarrollo de osteoporosis y mayor riesgo a sufrir fracturas. Actualmente se ha encontrado que la vitamina D tiene funciones en muchos órganos, adicionales a los tradicionalmente conocidos, pero aún con estos nuevos descubrimientos, la prevalencia de sus niveles inadecuados se ha subestimado y sigue siendo incierta, ya que los datos para muchos países son escasos.

Con las investigaciones y reportes en relación a este tema, se tienen estimaciones que más del 50% de los niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia son deficientes de vitamina D. La preocupación entorno a este problema no es solo para los países que están en latitudes mayores. De hecho, se ha mostrado que la deficiencia de vitamina D también es común en regiones de bajas latitudes, con mayor exposición solar, como países del medio oriente, lo cual demuestra que hay otros factores adicionales vinculados con su déficit (Zuluaga et al., 2011).

2. CICLO MENSTRUAL

La mujer en etapa reproductiva produce gametos en forma cíclica y mensual (promedio cada 28 días; intervalo normal entre 24 y 35 días). Se suelen llamar ciclos menstruales, comienzan con un período de entre 3 y 7 días en el que se produce un sangrado uterino llamado menstruación (*menses*, meses). Un ciclo menstrual se puede describir por los cambios que se producen en los folículos del ovario (ciclo ovárico) y en la capa endometrial del útero (ciclo uterino) (Silverthorn, 2014). En figura 1 se ejemplifica un ciclo menstrual.

2.1 CICLO OVÁRICO

Se divide en 3 fases:

- Fase folicular. Es el período en que se produce el crecimiento de los folículos ováricos, es variable y dura entre 10 días y 3 semanas.
- Ovulación. Ocurre cuando uno o varios folículos maduran y se liberan los ovocitos.
- Fase lútea. Llamada también luteínica o posovulatoria. Su nombre proviene de la transformación del folículo roto en un cuerpo lúteo (*luteus*, amarillo), esto se debe a su pigmentación amarilla, además secreta hormonas que continúan los preparativos en caso de que se produzca el embarazo, si esto no sucede alrededor de dos semanas, deja de ser funcional.

2.2 CICLO UTERINO

En endometrio del útero atraviesa por su propio ciclo, mismo que es regulado por las hormonas del ovario.

- Menstruación. El sangrado menstrual del útero se asocia con el comienzo de la fase folicular.
- Fase proliferativa. En esta etapa se agrega una nueva capa de células en el endometrio como parte de los preparativos para el embarazo.
- Fase secretora. Posterior a la ovulación, las hormonas del cuerpo lúteo convierten al endometrio engrosado en una estructura secretora. Si no se

produce el embarazo, las capas superficiales del endometrio secretor se pierden en la menstruación y un nuevo ciclo comienza (Silverthorn, 2014).

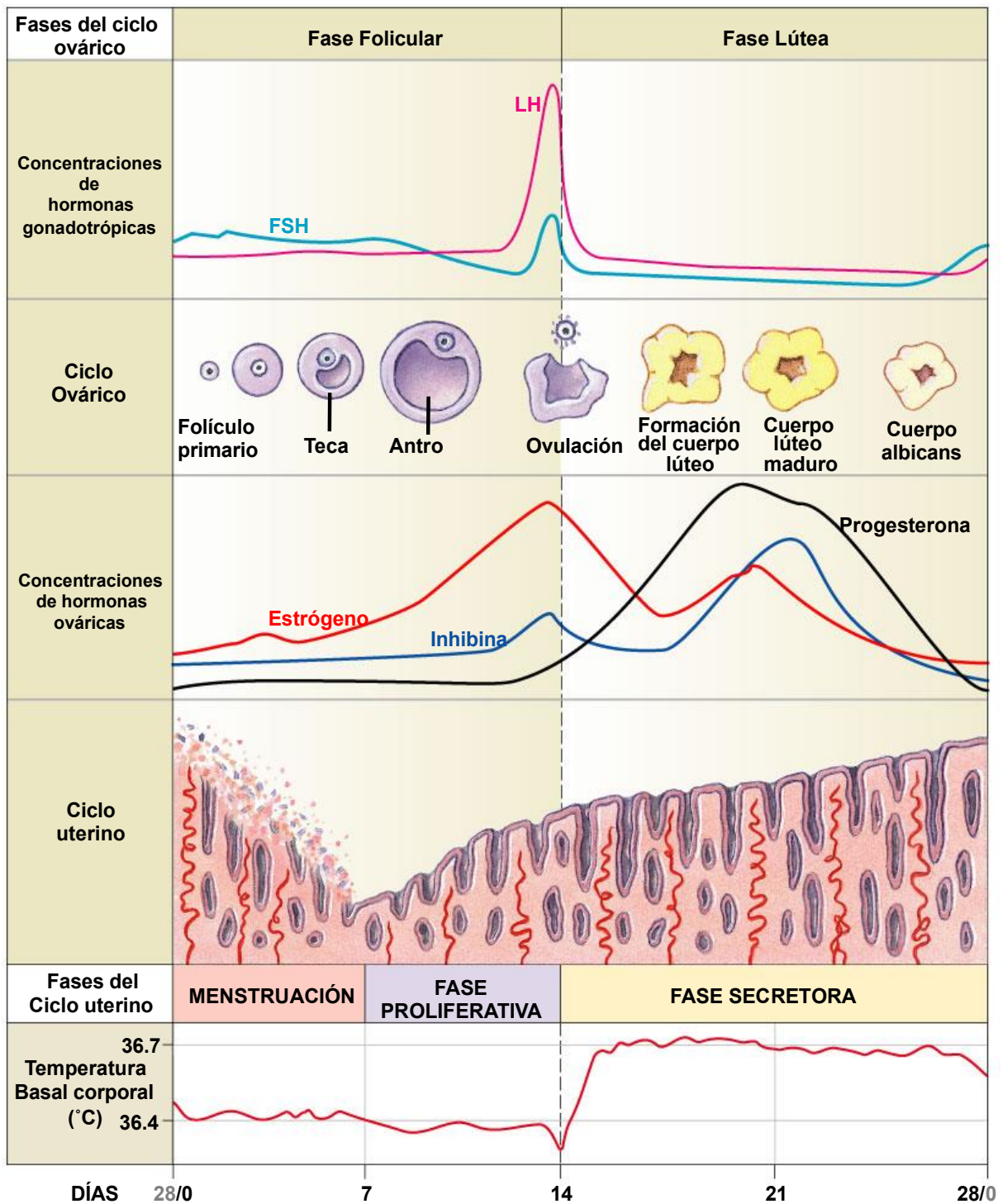


Figura 1. Ciclo menstrual. Este ciclo menstrual de 28 días se divide en fases de acuerdo con los eventos que se producen en el útero y el ovario (Tomado y modificado de Silverthorn, 2007).

2.3 CONTROL HORMONAL DEL CICLO MENSTRUAL

Los ciclos ovárico y uterino están sujetos al control primario de varias hormonas:

- Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo.
- Hormona estimulante de folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH) del lóbulo anterior de la hipófisis.
- Estrógeno, progesterona e inhibina del ovario.

A continuación, se describirá el ciclo ovárico de forma detallada:

2.3.1 FASE FOLICULAR TEMPRANA

El primer día de la menstruación es el primer día del ciclo. La elección de este día para comenzar el ciclo se debe a que el sangrado menstrual es un signo físico detectable. La secreción de gonadotropinas aumenta justo antes del comienzo del ciclo y varios folículos comienzan a madurar bajo la influencia de FSH, en este proceso, las células de la granulosa (por acción de FSH) y las células de la teca (por acción de LH) sintetizan hormonas esteroideas. Se producen andrógenos en las células teca que difunden hacia las células de la granulosa aledañas, donde la presencia de aromatasa favorece la conversión a estrógenos (Silverthorn, 2007).

Los niveles de estrógenos ascienden gradualmente y ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH y LH, como respuesta se interrumpe la maduración de más folículos. También ejercen una retroalimentación positiva sobre las células de la granulosa para la producción de más estrógenos, aunque FSH y LH descendan como se observa en la figura 2 inciso a (Silverthorn, 2007).

Cuando un folículo aumenta de tamaño las células de la granulosa secretan un líquido que se acumula en una cavidad central llamada antro (*antron*, cueva), el cual es rico en enzimas y hormonas necesarias para la ovulación. Por lo general uno solo se desarrolla hasta la ovulación (Silverthorn, 2007).

En el útero, la menstruación termina durante esta fase. El endometrio empieza a crecer y proliferar por la cantidad de estrógenos, el aumento de celular y de la irrigación sanguínea caracteriza a esta etapa (Silverthorn, 2007).

2.3.2 FASE FOLICULAR TARDÍA

Antes de que la fase folicular finalice, la secreción de estrógenos alcanza un valor máximo. Hasta este momento del ciclo solo un folículo está en desarrollo y las células de la capa granulosa de este folículo dominante secretan inhibina y progesterona, además de estrógenos, mismos que habían ejercido un efecto de retroalimentación negativa sobre la GnRH en un momento temprano de la fase folicular, ahora ejercen una retroalimentación positiva (Silverthorn, 2007).

Precisamente antes de la ovulación, las concentraciones persistentemente altas de estrógenos y las concentraciones de progesterona en aumento intensifican la capacidad de respuesta del lóbulo anterior de la hipófisis a la GnRH. Por lo tanto, la secreción de LH aumenta de forma relevante y se produce un evento llamado *pico de LH*, la FSH también aumenta, pero en menor medida, debido a que está sujeta a un bloqueo ejercido por la inhibina y los estrógenos (Silverthorn, 2007).

El *pico de LH* es fundamental para la ovulación. En ausencia de éste, los pasos finales de la maduración del ovocito no trascienden. Se reanuda la meiosis en el folículo en crecimiento y se completa la primera división meiótica, que convierte el ovocito primario en un ovocito secundario (óvulo) y un cuerpo polar, que se expulsa por su carente función. Mientras sucede esta división, el líquido antral se acumula y el folículo crece hasta alcanzar su tamaño máximo, preparándose para expulsar el óvulo (Silverthorn, 2007).

Los altos niveles de estrógenos presentes en esta fase acondicionan el útero para un probable embarazo, mediante la proliferación de células epiteliales en el endometrio, mismo que aumenta de tamaño hasta alcanzar un grosor aproximado de 6 mm. Antes de la ovulación, las glándulas cervicales producen moco que facilita el ingreso de los espermatozoides y se produzca la ovulación (Zanin, 2011; Silverthorn, 2007).

2.3.3 OVULACIÓN

Alrededor de las 16 horas después del aumento de LH, el folículo maduro se rompe, liberando así el óvulo. El folículo secreta colagenasa, que disuelve el colágeno en

el tejido conectivo que mantiene la unión de las células foliculares, esto provoca una reacción inflamatoria. Las prostaglandinas generan la contracción de las células teca y se rompe la pared del folículo. Finalmente, el óvulo se introduce a la trompa uterina para su fecundación o muerte (Silverthorn, 2014; Zanin, 2011).

El aumento de LH hace que las células de la teca migren hacia el interior del espacio antral donde se mezclan con las células que formaban la granulosa y rellenan la cavidad, ambos tipos de células se transforman en células luteínicas (luteinización) y empiezan a secretar progesterona, además la síntesis de estrógenos desciende (Silverthorn, 2007).

2.3.4 FASE LÚTEA TEMPRANA

Horas después de la ovulación, el cuerpo lúteo produce cantidades cada vez más elevadas de hormonas: estrógenos y progesterona. Esta última es la predominante durante la fase lútea, por su lado, los estrógenos aumentan, pero nunca alcanzan el valor máximo detectado antes de la ovulación. Ambas hormonas ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. La secreción de gonadotropinas, obstruida además por las concentraciones de inhibina en el cuerpo lúteo, persiste en concentraciones bajas durante la mayor parte de esta etapa como se muestra en la figura 2 inciso c (Silverthorn, 2014).

Bajo la influencia de la progesterona, continúa el acondicionamiento del endometrio para la implantación en caso de que el óvulo se fecunde. Las glándulas del endometrio proliferan nuevos vasos sanguíneos en la capa de tejido conectivo. Las células endometriales depositan nutrientes (lípidos y glucógeno) en su citoplasma, éstos depósitos permiten nutrir al embrión en desarrollo hasta la formación de la placenta (Zanin, 2011; Silverthorn, 2007).

2.3.5 FASE LÚTEA TARDÍA Y MENSTRUACIÓN

El cuerpo lúteo tiene una vida de aproximadamente 12 días. Si no se produce el embarazo, el cuerpo lúteo sufre apoptosis espontánea y se convierte en una estructura sin actividad que se llama cuerpo albicans (*albus*, blanco). Cuando las células luteínicas pierden eficiencia y función, la producción de estrógenos y

progesterona se reduce. Esta disminución elimina la señal de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo, y la secreción de FSH y LH asciende como se muestra en la figura 2 inciso d (Silverthorn, 2007).

La conservación del endometrio secretor depende de la presencia de progesterona. Cuando el cuerpo lúteo se degenera y la producción hormonal disminuye, los vasos sanguíneos de la capa superficial del endometrio se encogen. Unos 2 días después de que el cuerpo lúteo deja de desempeñar sus funciones, la capa superficial del endometrio se desprende por falta de implantación y comienza la menstruación (Silverthorn, 2007; Zanin, 2011).

En la figura 2 se muestran las fases antes descritas que corresponden al control hormonal del ciclo menstrual.

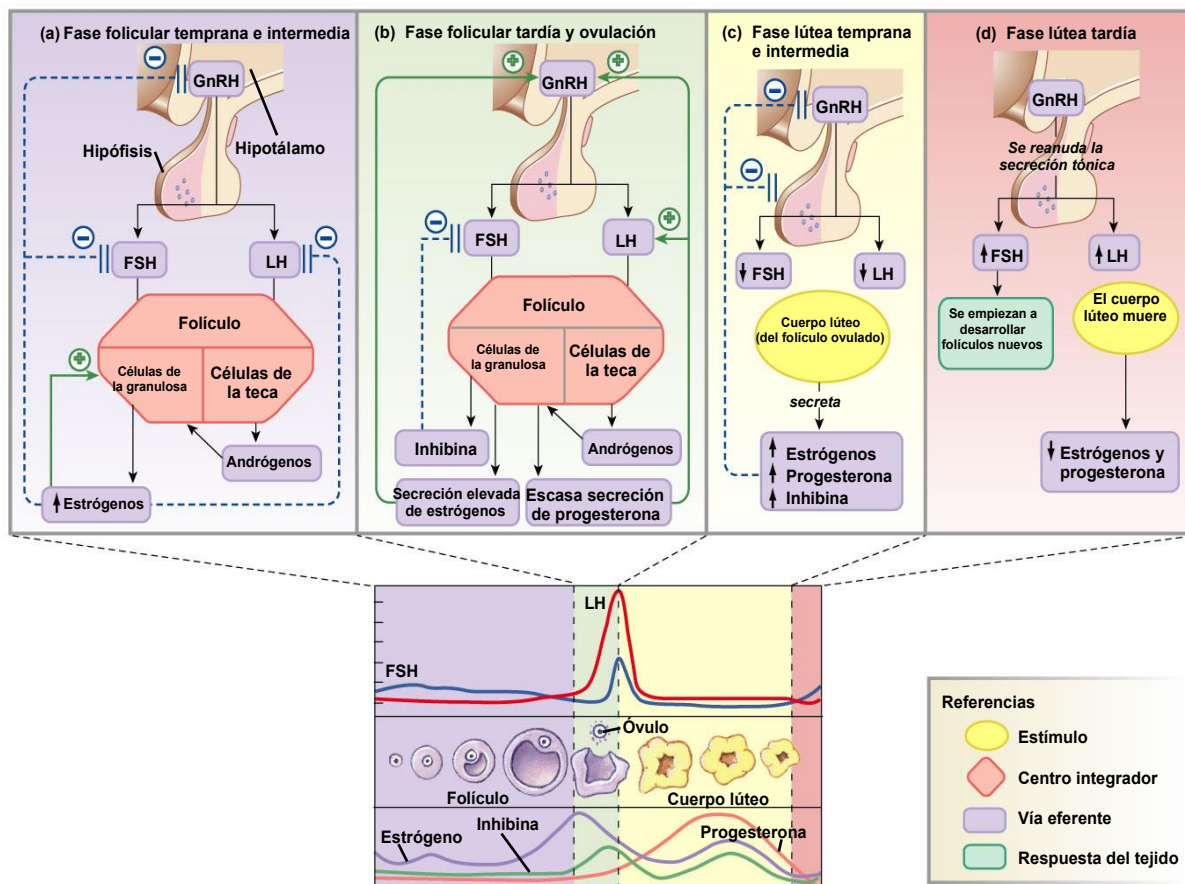


Figura 2. Control hormonal del ciclo menstrual (Tomado de Silverthorn, 2007).

3. MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Aunque se usan de manera indistinta las palabras menopausia y climaterio, no significan lo mismo, por ello es importante diferenciar ambos términos para una mayor comprensión.

3.1 MENOPAUSIA

La menopausia natural o fisiológica se define como el cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas y como resultado de la pérdida de actividad folicular ovárica (Ayala, 2017). Cuando la menopausia se presenta a edades tempranas (antes de los 40 años) se describe como menopausia prematura o precoz, si se presenta después de los 55 años se denomina menopausia tardía, y si es por consecuencia de una enfermedad o histerectomía, se califica como menopausia artificial o quirúrgica (Malacara, 2003).

3.2 CLIMATERIO

El climaterio proviene del griego *climater*, que significa peldaños o escalones, lo que hace referencia a un período de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva en la mujer, se extiende desde 2 a 8 años antes de la menopausia hasta 2 a 6 después de la última menstruación (Blumel, 2006; Lyndaker y Hulton, 2004). Este período es variable y en él se incluyen todas las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, el síndrome climatérico se refiere al conjunto de signos y síntomas que anteceden y siguen a la menopausia como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica (Vázquez, 2008).

En la figura 3 se esquematizan las etapas adyacentes a la menopausia.

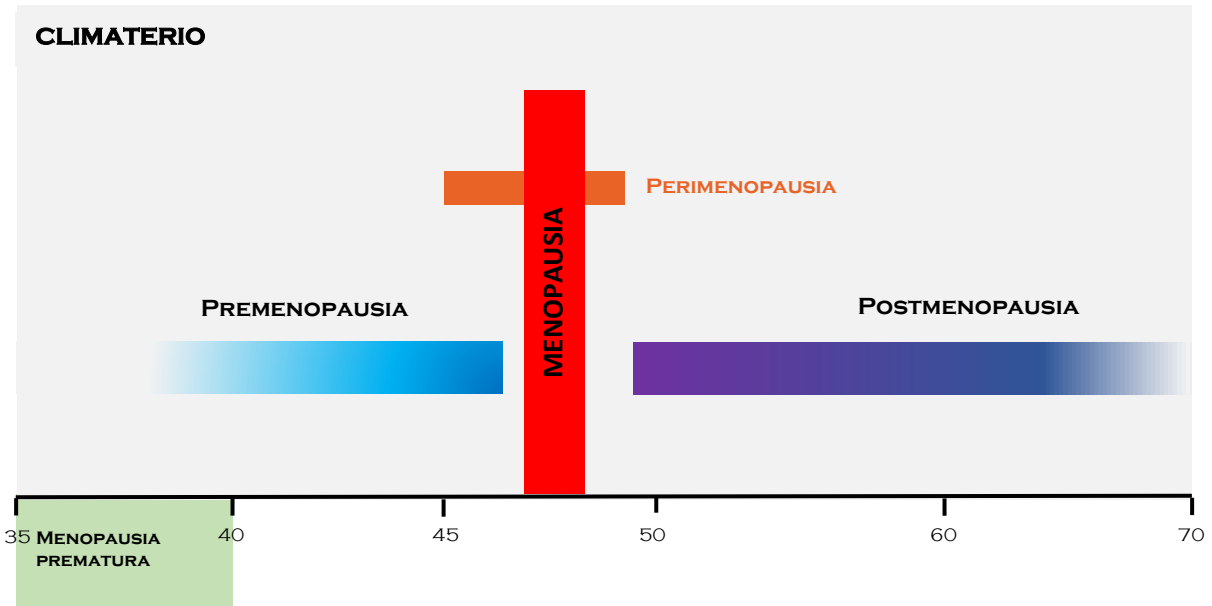


Figura 3. Menopausia y etapas adyacentes (Rojas, 2003).

3.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La edad de la menopausia puede variar entre poblaciones por los hábitos alimentarios, formas de vida, así como por factores genéticos o biológicos. En México se presenta en mujeres entre los 40 y 55 años, con una edad promedio de 47.6 años (Torres, 2018).

Debido a la transición demográfica y a los avances científicos, la esperanza de vida de la población mexicana se ha incrementado permitiendo que un importante número de mujeres lleguen a la etapa post-reproductiva.

Actualmente la esperanza de vida de las mujeres mexicanas es de 77.6 años, se estima un incremento anual de 600,000 mujeres mayores de 40 años que demandarán al Sistema Nacional de Salud acciones de promoción de la salud, prevención de las enfermedades relacionadas con la perimenopausia, postmenopausia y atención médica (NOM-035-SSA2-2012).

3.4 DIAGNÓSTICO DE LA MENOPAUSIA

El diagnóstico de menopausia se establece por ausencia de menstruación por 12 meses o más en mujer con útero. El diagnóstico del síndrome climatérico es clínico se basa en una historia clínica orientada y fundamentada en trastornos menstruales, síntomas vasomotores (bochornos o sudoraciones), manifestaciones genitourinarias, trastornos psicológicos como cambios de estado de ánimo, ansiedad, depresión, alteraciones del patrón del sueño (Alvarado-García, 2015).

Niveles arriba de 40 UI/L de FSH se observan en transición a la menopausia y en la posmenopausia y es la amenorrea por más de 12 meses lo que marca la menopausia. Generalmente el diagnóstico médico se basa en la amenorrea, pero la medición de FSH se hace en casos de duda diagnóstica. El metabolismo de lípidos, de la glucosa y la distribución de la grasa en el centro del cuerpo se alteran en la transición de la menopausia con incremento del riesgo cardiovascular, y aumento del síndrome metabólico (Alvarado-García, 2015). Por lo tanto, la evaluación integral de la mujer en etapa climatérica debe incluir los siguientes análisis clínicos:

- Citología cervicovaginal
- Perfil de lípidos
- Glucosa sérica
- Mastografía basal
- Ultrasonido pélvico
- Examen general de orina
- TSH sérica

3.5 ENDOCRINOLOGÍA DEL CLIMATERIO, LA MENOPAUSIA Y LA POSMENOPAUSIA

El cese en los ciclos menstruales femeninos en la menopausia ha sido atribuido tradicionalmente al abastecimiento limitado de folículos ováricos en el nacimiento. De acuerdo con esta propuesta, una vez que se agota esta reserva, los ciclos

ováricos, y, por lo tanto, los menstruales cesan. La terminación del potencial reproductor de una mujer está “pre programado” en su propio nacimiento. La menopausia es precedida por un período de falla ovárica progresiva caracterizado por un incremento en la irregularidad de ciclos, caída de niveles de estrógeno y aumento de FSH (Torres, 2018).

Cerca de los 35 años, antes de cualquier variación del ciclo menstrual y de las variaciones detectables en las concentraciones de estradiol, comienza a elevarse la FSH en la fase folicular temprana. Por lo general después de los 40 años estos cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de la fase folicular, los niveles de estradiol e inhibina disminuyen y los de la FSH comienzan a elevarse. También los niveles de la LH ascienden, pero no más que los de FSH (Torres, 2018; Canto y Polanco, 1996).

Cerca de la menopausia las concentraciones de FSH empiezan a aumentar debido a la disminución de los folículos ováricos, razón por la cual los estrógenos descienden (Sadler, 2016). Es un efecto de retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos séricos (el estradiol es el principal), el hipotálamo libera más hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para que la adenohipófisis reciba la señal de liberar más FSH, pero el problema radica en que ya no hay folículos que estimular para su producción. Por lo tanto, los ciclos menstruales a menudo son irregulares con anovulación intermitente, clínicamente esto se manifiesta con sangrados vaginales irregulares, pueden existir periodos de amenorrea con valores de FSH y LH elevados, similares a los hallados en la menopausia, pero cuando se produce la ovulación, los niveles hormonales pueden volver a límites normales (Rang, 2008; Canto y Polanco, 1996).

Por último, los ovarios dejan de responder a las FSH y LH por falta de folículos; el estradiol desciende a menos de 30 pg/mL, la cantidad de progesterona es despreciable y clínicamente la menstruación desaparece (Guyton, 2011). Algunos autores consideran que estos cambios corresponden a tres fases caracterizadas por una serie de cambios hormonales (tabla 1).

Tabla 1. Eventos endocrinológicos durante el climaterio (Modificada de Sowers y La Pietra, 1995).			
EVENTO	FASE I	FASE II	FASE III
FSH	Ligera elevación	Continúa elevándose	Elevada
LH	Niveles normales	Normal o ligeramente elevada	Elevada pero < FSH
Estrógenos	Disminuyen pero en relación con la progesterona están elevados	Exceso pero en relación a la progesterona	< 20 pg/mL
Progesterona	Comienza a disminuir	Continúa disminuyendo	Indetectable
Ciclos menstruales	Normales o irregulares	Irregulares, sangrados frecuentes	Amenorrea
Ovulación	Normal o prematura	Errática, anovulación frecuente	Ninguna

Después de la menopausia cambia el sitio de origen y la naturaleza del estrógeno sérico, ya que durante la vida reproductiva predomina el estradiol, en la menopausia y posmenopausia es la estrona. Esto se debe a la deficiencia de células de la granulosa con capacidad de producir aromatasas para transformar la testosterona en estradiol y al aumento de conversión periférica (adipocitos) de la androstenediona (producida por la capa reticular de la corteza suprarrenal), para su transformación en estrona (Rang, 2008).

Además del final de los ciclos ováricos y menstruales, la pérdida de estrógeno ovárico que le sigue a la menopausia trae consigo cambios físicos y emocionales. Estos cambios incluyen sequedad vaginal, que puede causar incomodidades durante el acto sexual, y atrofia gradual de los órganos genitales. No obstante, las mujeres posmenopáusicas siguen teniendo una conducta sexual cotidiana gracias a sus andrógenos adrenales (Sherwood, 2011).

Este hipoestrogenismo conlleva una serie de efectos en el organismo femenino, ya que diferentes tejidos y órganos son sensibles a la acción de estas hormonas. La figura 4 muestra los efectos que producen los estrógenos en diferentes zonas y estructuras del organismo.

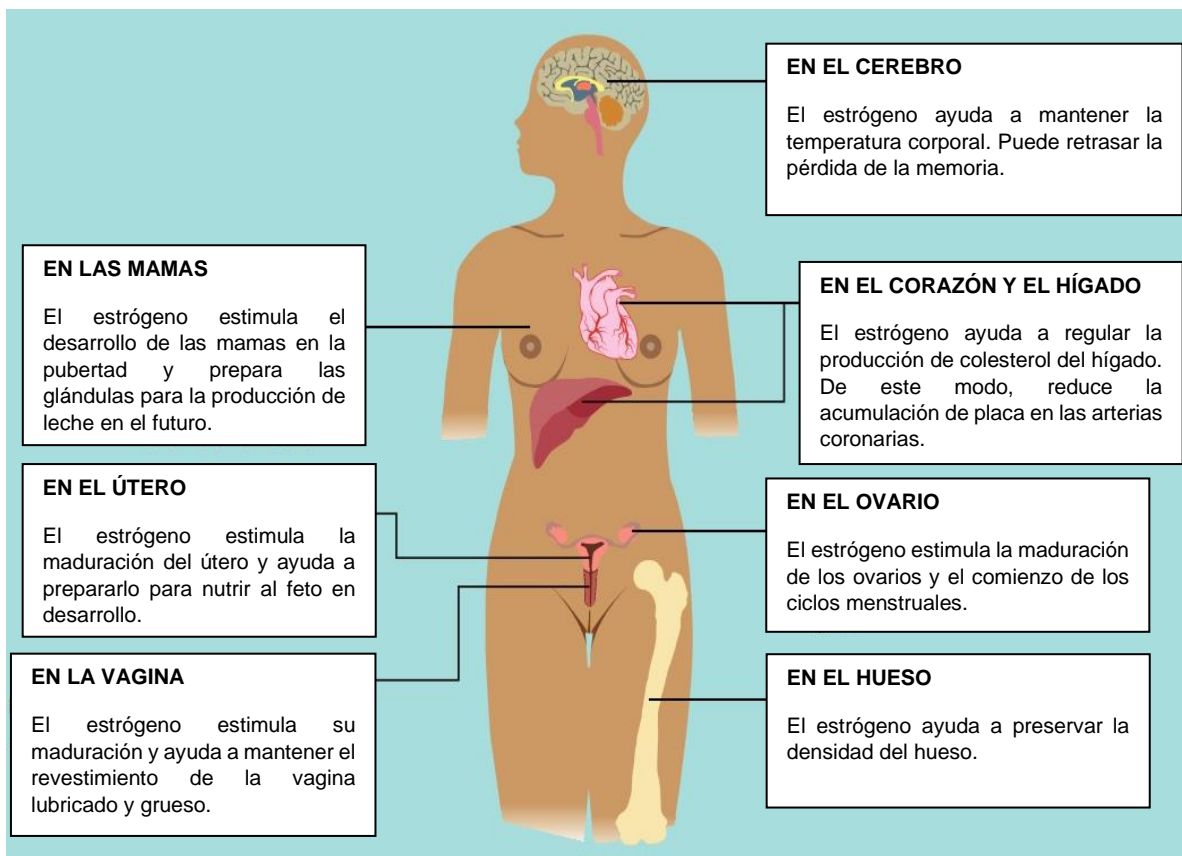


Figura 4. Efectos de los estrógenos en el organismo (Torres, 2018).

3.6 SIGNOS Y SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CLIMATERIO

En práctica clínica son relevantes los signos y los síntomas para establecer un diagnóstico de lo que ocurre en el organismo y elaborar un plan o ruta crítica de pruebas para confirmarlo, que permita la certeza del tratamiento apropiado (Rojas, 2003).

Procedente del déficit estrogénico existe un conjunto de síntomas, conocidos dentro de la literatura biomédica como síndrome climatérico; varios de los más frecuentes son los sofocos o bochornos, trastornos del sueño, resequedad vaginal, problemas urinarios y cambios en el estado de ánimo. Es importante decir que, aunque en algunas mujeres se manifiestan determinados síntomas, éstos no se relacionan de manera exclusiva con la menopausia debido a causas multifactoriales, tales como el propio proceso de envejecimiento o diferencias culturales; un claro ejemplo de

esto es el caso de Japón, donde no existe una palabra que describa los llamados bochornos (Malacara, 2003).

Se ha sugerido que existe una variación cultural en la presentación de estos síntomas, ya que se ha reportado en el 75% a 80% de las mujeres occidentales, en tanto que en otras culturas es mucho menor (Khaw, 2002). No se sabe si esta variación se debe a diferencias en la fisiología o en la percepción que tienen las mujeres de sus síntomas. En la tabla 2 se muestran signos y síntomas asociados al climaterio.

Tabla 2. Signos y síntomas asociados al climaterio (Modificada de Rojas, 2003).	
TÍPICOS:	
Trastornos menstruales	
Síntomas vasomotores (bochornos y/o sudoraciones)	
Síntomas genitourinarios	
	Vaginales
	Urinarios
	Sexuales
GENERALES:	
Alteraciones psicológicas	
Alteraciones emocionales	
Alteraciones psicósomáticas	

3.6.1 SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores o sofocos componen la manifestación clínica más característica del síndrome climatérico (Stearns et al., 2002). Se definen como un aumento en la percepción del calor dentro del cuerpo, se manifiestan por una elevación en la temperatura cutánea, vasodilatación periférica y sudoración que sigue de un descenso de la temperatura corporal y aceleración pasajera de los latidos del corazón (Bachmann, 2005). Pueden perdurar desde unos pocos segundos hasta varios minutos, su intensidad y frecuencia son muy variables. Cuando los sofocos tienen lugar durante la noche y son potentes pueden alterar el sueño (Stearns et al., 2002). La clínica vasomotora suele comenzar en la

perimenopausia y desaparece de forma gradual con los años. En los países occidentales, un 45 a 54% de las mujeres refiere sofocos de intensidad variable en los primeros años de la postmenopausia. En la mayoría de las mujeres, la duración de los síntomas oscila entre los 6 meses y los 5 años (Williams, 2008).

Existen varias teorías sobre la fisiopatología de los síntomas vasomotores. Actualmente se cree que la ausencia de estrógenos, podrían alterar el normal funcionamiento del centro termorregulador del hipotálamo. Este hecho explicaría los síntomas vasomotores que se presentan tras una ooforectomía (Stearns et al., 2002; Bachmann, 2005).

Diversos ensayos observacionales muestran de manera consistente una asociación causal entre los síntomas vasomotores y la disminución de estrógenos. Los sofocos y sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones del sueño y en consecuencia cuadros de cansancio, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria. El insomnio, la cefalea y los mareos, aunque pueden estar presentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos, no ha mostrado una asociación causal con la disminución de estrógenos (Dennerstein et al., 2002).

3.6.2 SÍNTOMAS VAGINALES

Las alteraciones hormonales que se llevan a cabo en el climaterio tendrán un efecto en aquellos órganos que tienen receptores para dichas hormonas. Estas alteraciones en los estrógenos circulantes se reflejan en la fisiología vaginal y en la aparición de síntomas. Después de la menopausia se produce una pérdida de elasticidad del tejido vaginal, una reducción de la actividad de las glándulas ahí presentes y del grosor del epitelio escamoso vaginal, lo que comporta una disminución de la lubricación y, en algunas mujeres, sequedad vaginal y dispareunia (dolor genital antes, durante o después del coito) (Robinson y Cardozo, 2003).

La vejiga y la vagina son órganos muy sensibles a los estrógenos; los bajos niveles producen atrofia en ambos tejidos (Speroff, 2005). En la vagina, se manifiesta con adelgazamiento, sequedad, prurito, dolor y dispareunia; en la vejiga y uretra, se

manifiesta por disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, nicturia y algunas veces incontinencia urinaria: todos estos cambios predisponen a infecciones urinarias. La atrofia vaginal es un trastorno tardío de la deficiencia de estrógenos; el 33% de las pacientes sufre de atrofia sintomática a los cinco años de iniciada la menopausia (Salvador, 2008).

3.6.3 SÍNTOMAS URINARIOS

La incontinencia urinaria es una condición compleja y multifactorial, cuya prevalencia aumenta con la edad. Se ha relacionado el déficit estrogénico con la incontinencia urinaria y a la presencia de síntomas urinarios (urgencia miccional), pero existen otros factores que tienen un papel más relevante (paridad, traumatismos del parto, prolapso uterino y ciertos fármacos) (Dennerstein et al., 2002).

La asociación entre la incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos es controvertida. Algunos artículos de investigación han mostrado una asociación, mientras otros no. Por otro lado, diversos estudios muestran un aumento de la incontinencia de urgencia y mixta (de urgencia y de esfuerzo) y una disminución de la incontinencia de esfuerzo en la postmenopausia (Robles, 2006).

3.6.4 SÍNTOMAS SEXUALES

Después de la menopausia, el adelgazamiento del epitelio de la vagina no afecta la función sexual cuando hay relaciones sexuales en forma regular. En los casos de atrofia severa o vaginitis atrófica puede existir dispareunia, asimismo, la abstinencia sexual prolongada puede favorecer esta atrofia, produciendo dolor y malestar al reanudar la actividad sexual (Canto, 1996).

A medida que aumenta la edad, generalmente existe una pérdida del interés sexual. Las diversas revisiones disponibles concluyen que existe una asociación entre determinados aspectos (disminución del interés, la frecuencia del coito y la lubricación vaginal) y la menopausia, pero los factores que influyen en esta pérdida del interés son complejos y múltiples. De estos factores, los más importantes son los psicosociales, y entre ellos, la experiencia sexual previa de cada mujer, su

personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja y los sentimientos hacia la misma (Cirillo, 2005).

3.6.5 SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y EMOCIONALES

A lo largo del climaterio se han observado gran número de síntomas, entre los más frecuentes podemos resaltar: ansiedad, aumento de la tensión, cambios de humor, depresión, irritabilidad, cansancio, insomnio, dificultad para concentrarse, ataques de pánico, cefalea, palpitaciones, parestesias. Se han atribuido a cambios hormonales que se producen durante esta época de la vida, aunque no se ha podido establecer en forma clara esta relación, ya que no existe uniformidad en los resultados que demuestran en forma clara la asociación entre la falta de estrógenos y los mismos (Canto, 1996).

Aunque los trastornos psicológicos no parecen estar asociados con un aumento en la frecuencia de enfermedades psiquiátricas importantes, está bien documentado el hecho de que durante la edad del climaterio aumentan las consultas por problemas de ésta índole. Los psiquiatras con orientación psicodinámica consideran que la menopausia sirve de disparador para el resurgimiento de conflictos psicosexuales no resueltos en edades tempranas de la vida. La cuestión a resolver es si esa asociación se debe a causas biológicas en relación con la carencia de estrógenos o a circunstancias psicosociales en las que debe incluirse el conflicto mismo de la pérdida de la menstruación y de la capacidad reproductiva (Pérez, 2016).

3.7 PROBLEMAS DE SALUD

Debido a que el estrógeno tiene acciones fisiológicas que van más allá del sistema reproductivo, la pérdida dramática de estrógeno ovárico en la menopausia afecta otros sistemas y aparatos corporales, principalmente el esqueleto y el sistema cardiovascular. En la mujer, una de las enfermedades se relaciona estrechamente con los cambios fisiológicos que se producen durante el climaterio, menopausia y postmenopausia es la osteoporosis. Uno de los sectores de la población con mayor crecimiento en los últimos años corresponde a mujeres mayores de 60 años y dado que la expectativa de vida después de la menopausia es cada vez mayor, es

indudable que la prevención, diagnóstico y control de la osteoporosis devendrá en uno de los principales motivos de atención del médico en la práctica cotidiana y debe ser una de sus estrategias su atención integral, por la repercusión económica y en la calidad de vida de este grupo de pacientes (Lugones, 2001).

3.7.1 OSTEOPOROSIS Y RIESGO DE FRACTURA

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo. Estos cambios comportan una disminución de la resistencia del hueso y un incremento de la fragilidad y de la susceptibilidad de fractura. La osteoporosis es un proceso crónico que se desarrolla con la edad y que está relacionada con diversas enfermedades y tratamientos e influenciada por factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida (NIH, 2001; Aguilera et al., 2015). Representa la enfermedad metabólica ósea más frecuente y constituye un problema de salud pública en el mundo.

En México se ha descrito una prevalencia de osteoporosis del 17% y osteopenia del 57% en mujeres mayores de 45 años de edad, y se estima que una de cada 12 mujeres de más de 50 años sufrirá fractura de cadera. El número total de casos de fractura de cadera fue de aproximadamente 21,000 en el año 2005 y se espera que alcance 110,055 casos en el año 2050, un aumento del 431% (Clark, 2008).

La condición prevalece especialmente entre las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Durante este tiempo las mujeres comienzan a perder 1% o más de su densidad ósea cada año. Una característica de los esqueletos de las mujeres mayores es que son entre el 50 y 80% menos densos que los esqueletos de las mujeres de 35 años (el clímax de la densidad ósea) (Sherwood, 2011).

La pérdida de masa ósea ocurre tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción estrógenica. Inicialmente el ritmo de pérdida aumenta en la perimenopausia y en los primeros años después de la menopausia (Pérez, 2011). El estrógeno ayuda a construir huesos fuertes, protegiendo a las mujeres postmenopáusicas del adelgazamiento de huesos causado por la

osteoporosis. La reducción estrogénica de la postmenopáusia incrementa la actividad de los osteoclastos que disuelven el hueso y disminuye la actividad de los osteoblastos que lo remodela, el resultado es una disminución de densidad mineral ósea y una mayor incidencia en las fracturas óseas (Sherwood, 2011). Por cada 10% de masa ósea perdida, el riesgo de fractura se duplica, este riesgo dependerá de la masa ósea en el momento de la menopausia y la velocidad de la pérdida ósea tras la menopausia. Aunque la masa ósea máxima está influida por la herencia y factores endocrinos, existe un margen relativamente estrecho de oportunidad para adquirir dicha masa ósea (Aguilera et al., 2015).

La incidencia de osteoporosis es mucho mayor en las mujeres que en los varones, esto se debe a que en los varones la masa ósea es mayor, a la ausencia de una etapa equivalente a la menopausia. El descenso hormonal en los hombres es mucho más tardío que en la mujer y con sintomatología menos florida. En consonancia con este hecho, la incidencia global de fracturas osteoporóticas es mucho mayor en las mujeres que en los varones, y esta diferencia se hace especialmente llamativa (Chelala et al., 2017).

La ingesta de calcio tiene un papel en el desarrollo de la masa ósea pico y, en menor medida, en el mantenimiento de la masa ósea en la vida adulta, además ayuda a disminuir la tasa de pérdida ósea en la postmenopausia y en la edad avanzada en ambos sexos. El efecto sobre prevención de fracturas no está claramente demostrado por estudios prospectivos debido a la dificultad práctica para su realización con el seguimiento suficiente para asociaciones sólidas, pero existen razones fisiológicas para pensar que una ingestión adecuada de calcio y concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃ adecuadas tienen efectos benéficos en la salud ósea y podrían disminuir en cierta medida el riesgo de fracturas (Reza-Albarrán, 2016). El calcio y la vitamina D por sí solos no son capaces de prevenir la osteoporosis, pero pueden conseguir una disminución en la tasa de pérdida ósea; su efecto en la susceptibilidad a fracturas aún no está claro, no obstante, se encuentra una tendencia favorable cuando hay un adecuado aporte (Aguilera et al., 2015).

4. EL SISTEMA ESQUELÉTICO: TÉJIDO OSEO

Aún con su aspecto simple, el esqueleto es una estructura metabólicamente viva, activa y compleja, que se encuentra en proceso continuo de remodelación dinámica (genera tejido óseo nuevo y elimina el antiguo). Los huesos están constituidos por diversos tipos de tejidos que funcionan de manera ajustada: óseo, cartilaginoso, conectivo denso, epitelial y otros que generan sangre, así como los tejidos adiposo y nervioso. Razón por la cual se puede decir que cada hueso es un órgano. El conjunto estructural integrado por los huesos y cartílagos se denomina sistema esquelético (Tortora y Reynolds, 2002).

4.1 FUNCIONES

El tejido óseo constituye el aproximadamente el 18% del peso corporal y desempeña seis funciones básicas:

- **Sostén.** Los huesos constituyen el marco estructural del cuerpo, ya que brindan soporte a los tejidos suaves y aportan los puntos de inserción para los tendones de la mayoría de los músculos esqueléticos.
- **Protección.** Los huesos protegen muchos órganos internos contra posibles lesiones.
- **Movimientos.** Cuando los músculos se contraen, tiran de los huesos y con ello se producen los movimientos.
- **Homeostasis de minerales.** El tejido óseo almacena varios minerales, en especial calcio y fósforo, lo cual contribuye a la resistencia de los huesos, que a su vez pueden liberar al torrente sanguíneo con el fin de mantener el equilibrio decisivo de minerales y distribuirlos a los órganos.
- **Producción de células sanguíneas.** En ciertas partes de algunos huesos, el tejido conectivo llamado médula ósea roja lleva a cabo un proceso denominado hematopoyesis.
- **Almacenamiento de triglicéridos.** En los neonatos, toda la médula ósea es roja y participa en la hematopoyesis. Sin embargo, la producción de células sanguíneas se reduce con los años y la mayor parte de la médula ósea roja

se vuelve amarilla. La médula ósea amarilla consiste principalmente en adipocitos y unas cuantas células sanguíneas dispersas (Tortora y Derrickson, 2013).

4.2 HISTOLOGÍA

Al igual que otros tejidos conectivos, el tejido óseo o hueso contiene una abundante matriz extracelular que rodea células muy separadas entre sí. En el hueso, la matriz osteoide se compone de 15% de agua, 30% de fibras proteínicas y 55% de sales minerales cristalizadas. Hay cuatro tipos de células en el tejido óseo: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (Tortora y Derrickson, 2013).

Las células osteogénicas. Son células madre no especializadas que derivan del mesénquima, es decir, del sitio donde se forman todos los tejidos de tipo conectivo. Son las únicas células óseas con capacidad de división; las células hijas resultantes se transforman en osteoblastos (López, 2016).

Los osteoblastos. Son células que sintetizan y secretan fibras de colágena y otros componentes orgánicos necesarios para formar matriz osteoide, además de iniciar el proceso de calcificación (Tortora y Derrickson, 2013).

Los osteocitos. Son células óseas maduras que constituyen el tipo celular principal del tejido óseo. Se derivan de los osteoblastos que quedan atrapados en las secreciones de la matriz. Sin embargo, ya no secretan materiales de ésta. En vez de ello, mantienen las actividades celulares diarias del tejido óseo, como el intercambio de nutrientes y desechos con la sangre (Tortora y Derrickson, 2013).

Los osteoclastos. Son células muy grandes, derivadas de la fusión de hasta 50 monocitos. En su cara proximal a la superficie ósea, la membrana plasmática se pliega profundamente y forma un borde indentado como se observa en la figura 5. En este lugar, la célula libera poderosas enzimas lisosómicas y ácidos que digieren los componentes proteínicos y los minerales del hueso subyacente. Esta destrucción de la matriz ósea es parte del desarrollo, crecimiento, mantenimiento y reparación normales del hueso (Tortora y Derrickson, 2013; López, 2016).

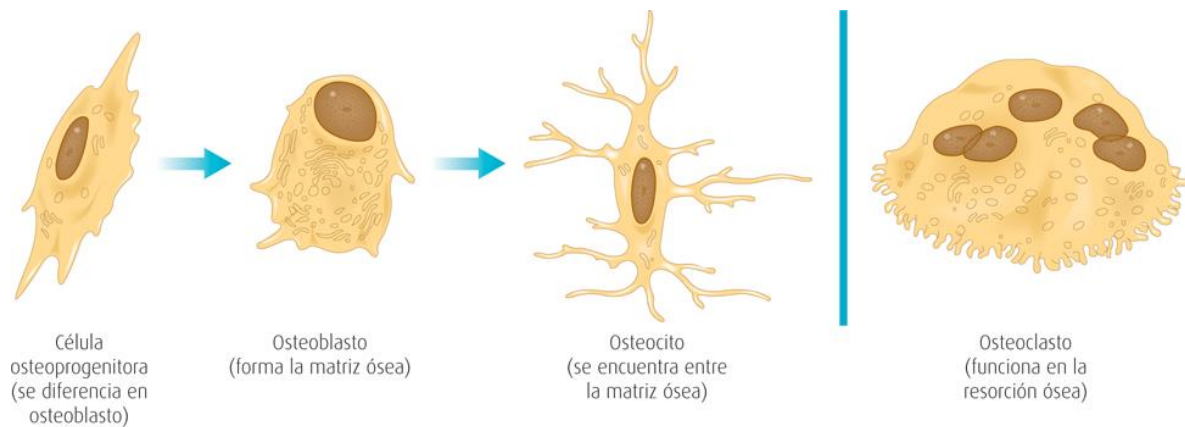


Figura 5. Tipos de células en el tejido óseo (Tortora y Derrickson, 2013).

A diferencia de otros tejidos conectivos, la matriz ósea contiene abundantes sales minerales inorgánicas, principalmente hidroxapatita (fosfato de calcio) y algo de carbonato de sodio, además de pequeñas cantidades de hidróxido de magnesio, fluoruro de sulfato. Cuando estas sales son depositadas en la estructura que forman las fibras de colágena de la matriz, se cristalizan y el tejido se endurece; los osteoblastos inician este proceso de calcificación o mineralización, fortaleciendo así éste tejido (Sherwood, 2011).

La dureza de un hueso depende de las sales minerales inorgánicas cristalizadas que contiene; su flexibilidad, de las fibras de colágena que le confieren resistencia a la tensión, que es la oposición al estiramiento y la ruptura (Tortora y Derrickson, 2013).

En otros tiempos se pensaba que la calcificación ocurría simplemente cuando había sales minerales suficientes para que se formaran cristales. Sin embargo, hoy se sabe que el proceso tiene lugar sólo en presencia de las fibras de colágena. Las sales minerales empiezan a cristalizarse en los espacios microscópicos que hay entre dichas fibras. Una vez que llenan esos espacios, se acumulan alrededor de las fibras de colágena. La combinación de ambos les confiere a los huesos su dureza característica (Tortora y Reynolds, 2002).

4.3 REMODELACIÓN DEL HUESO

Al igual que la piel, el hueso se forma antes del nacimiento, pero a partir de ese momento continúa renovándose. La remodelación ósea es el reemplazo continuo del tejido óseo precedente por uno nuevo y considera los procesos de resorción ósea (eliminación osteoclástica de minerales y fibras de colágena) y de depósito (es decir, de agregado osteoblástico de matriz osteoide), que por lo general ocurren al mismo tiempo, por lo que el hueso se remodela constantemente (Tortora y Derrickson, 2013). La remodelación del hueso tiene dos propósitos:

- Mantiene al esqueleto en condiciones apropiadas para la máxima efectividad en su uso mecánico.
- Ayudar a mantener el nivel de calcio en el plasma.

Los osteoblastos secretan la matriz orgánica extracelular donde se precipitan los cristales de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Los osteoclastos reabsorben el hueso alrededor de ellos. Los grandes y multinucleados osteoclastos se adhieren a la matriz orgánica y forman una “membrana ondulada” que incrementa su área superficial en contacto con el hueso. Cuando están unidos, los osteoclastos secretan activamente ácido clorhídrico que disuelve el $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, y enzimas lisosómicas que degradan la matriz orgánica (fibras colágenas). Después de haber creado una cavidad, los osteoclastos se mueven al sitio adyacente para cavar otro hoyo o mueren por apoptosis, dependiendo de la señal regulatoria que reciban. Las proteínas óseas degradadas y los minerales de la matriz osteoide (principalmente calcio y fósforo) son endocitados por un osteoclasto, al cual atraviesan contenidos en vesículas para ser liberados por exocitosis en el lado opuesto al borde dentado (Tortora y Derrickson, 2013). Los osteoblastos se mueven dentro de la cavidad y secretan osteoide para rellenar el hoyo. La mineralización subsecuente de esta matriz orgánica resulta en hueso nuevo que reemplaza el hueso disuelto por el osteoclasto. Por lo tanto, el hueso sufre una lucha continua, donde los osteoblastos que forman el hueso contrarrestan los esfuerzos de los osteoclastos que lo destruyen (Tortora y Reynolds, 2002).

En un sistema de comunicación única, los osteoblastos y sus precursores inmaduros producen dos señales químicas que gobiernan el desarrollo y la actividad de los osteoclastos en maneras opuestas: el ligando RANK y la osteoprotegerina.

- El ligando RANK (RANKL) acelera la acción de los osteoclastos. Como su nombre lo indica el ligando RANK se une al RANK (receptor activador de NF- κ B), un receptor proteico en la membrana superficial de los macrófagos cercanos. Esta unión induce que los macrófagos se diferencien en osteoclastos, y los ayuda a vivir más tiempo al suprimir la apoptosis. Como resultado, la resorción del hueso aumenta y la masa ósea disminuye (Sherwood, 2011).
- Alternativamente, los osteoblastos aledaños pueden secretar osteoprotegerina (OPG), que suprime la actividad de los osteoclastos. La OPG secretada en la matriz funciona como un receptor señuelo independiente que se une a RANKL. Al quitar de la acción a RANKL éste no se puede unir a sus receptores RANK y, por lo tanto, la OPG previene que RANKL aumente la actividad de resorción de los osteoclastos. Como resultado, los osteoblastos (células formadoras de matriz osteoide) son capaces de superar a los osteoclastos en actividad, por lo que la masa ósea aumenta. Por lo tanto, el balance entre RANKL y OPG es un determinante importante en la densidad ósea. Si los osteoblastos producen más RANKL, mayor será la actividad de los osteoclastos, y menor será la masa ósea. En cambio, si los osteoblastos producen más OPG, menor será la acción de los osteoclastos y mayor será la masa ósea. La hormona sexual femenina estrógeno, estimula la actividad del gen productor de OPG en los osteoblastos y también promueve la apoptosis de los osteoclastos, los dos mecanismos por los cuales esta hormona preserva la masa ósea (Sherwood, 2011). En la figura 6 se esquematiza el sistema de comunicación entre osteoclastos y osteoblastos.

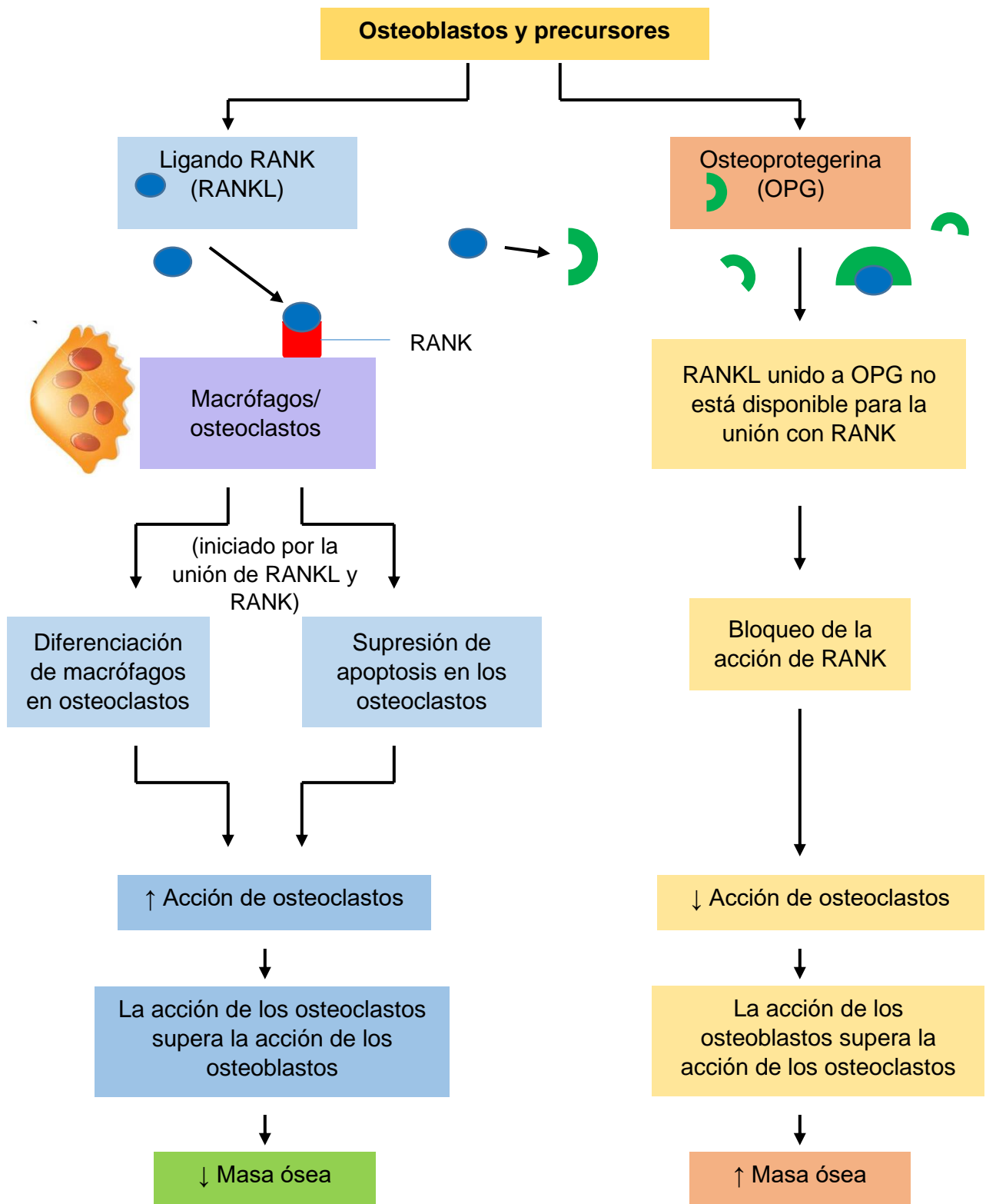


Figura 6. Papel de los osteoblastos en el control del desarrollo y actividad de los osteoclastos (Tomado y modificado de Sherwood, 2011).

5. BALANCE ENDOCRINO DEL METABOLISMO DEL CALCIO

El sistema endocrino es el encargado de regular los niveles de cierto número de electrolitos inorgánicos. La PTH, calcitonina, y la vitamina D, controlan el metabolismo del calcio (Ca^{+2}) y fosfato (PO_4^{3-}). Estos agentes hormonales se preocupan de regular el Ca^{+2} en el plasma, y en el proceso, el PO_4^{3-} se mantiene (Sherwood, 2011).

Los huesos son un importante almacén de calcio y fosfato, y tanto el depósito de éstos como su movilización contribuyen al mantenimiento de la homeostasis mineral (Delgado-Calle, 2013). El hueso es un tejido vivo compuesto de una matriz osteoide impregnada de cristales de hidroxapatita que consisten principalmente en fosfato de calcio. Normalmente las sales de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ se encuentran en solución en el líquido extracelular (LEC), pero las condiciones dentro del hueso son apropiadas para que estas sales precipiten alrededor de las fibras de colágena. Por lo tanto, el calcio de los huesos puede ser utilizado para mantener la concentración de Ca^{+2} libre dentro de límites estrechos compatibles con la vida, si la ingesta es baja (Tortora y Reynolds, 2002).

La regulación del metabolismo de Ca^{+2} depende del control hormonal de los intercambios entre el LEC y los otros tres compartimientos: hueso, riñones e intestino. El control del metabolismo del Ca^{+2} comprende dos aspectos:

- La regulación de la homeostasis del calcio involucra ajustes inmediatos requeridos para mantener los niveles de Ca^{+2} libre minuto a minuto. Esto lo logran los intercambios rápidos entre el hueso y el LEC, y en menor grado, por las modificaciones en su excreción urinaria.
- Por otro lado, involucra ajustes más lentos que se requieren para mantener la cantidad total de Ca^{+2} constante en el cuerpo. El control del balance se asegura de que la ingesta de este ion sea equivalente a su excreción a largo

plazo (semanas o meses). El balance de calcio se mantiene al ajustar el grado de absorción intestinal y su excreción urinaria (Mezquita, 2018).

La PTH es el principal regulador del metabolismo del calcio. Es la hormona responsable de mantener la homeostasis del Ca^{+2} y es esencial para mantener su balance, aunque la vitamina D también contribuye en el balance de Ca^{+2} . La tercera hormona que influye sobre el Ca^{+2} es la calcitonina, aunque no es esencial para mantener ni el balance ni la homeostasis, funciona como un respaldo durante las raras ocasiones de hipercalcemia extrema (Tortora y Reynolds, 2002).

5.1 HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es una hormona peptídica secretada por las glándulas paratiroides, cuatro glándulas de tamaño de un grano de arroz que se ubican en la superficie posterior de la glándula tiroides, una en cada esquina como se muestra en la figura 7 (Farreras-Rozman, 2016).

Los efectos generales de la PTH son incrementar el Ca^{+2} en el plasma, previniendo hipocalcemia (Vela et al., 2013). En ausencia completa de PTH, la muerte llega en pocos días, debido a la asfixia causada por los espasmos hipocalcémicos en los músculos respiratorios. Gracias a su acción en el hueso, los riñones y el intestino, la PTH eleva los niveles plasmáticos de calcio cuando estos comienzan a caer, por lo que la hipocalcemia y sus efectos son evadidos. Esta hormona también actúa para disminuir la concentración de PO_4^{3-} en el plasma (Tortora y Reynolds, 2002).

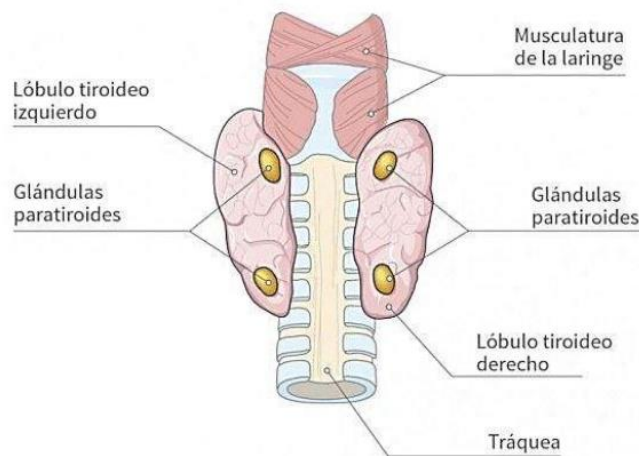


Figura 7. Ubicación anatómica de las glándulas paratiroides (Onmeda, 2014).

5.1.1 EFECTO DIRECTO SOBRE EL HUESO

Además de los factores que tienen por objetivo controlar la efectividad mecánica del hueso, a lo largo del ciclo de vida la PTH usa el hueso como un “depósito” del cual toma Ca^{2+} sus niveles plasmáticos bajan. La PTH tiene dos efectos principales sobre el hueso que aumentan el calcio:

- Primero, induce una salida rápida del Ca^{2+} hacia el plasma de la pequeña reserva lábil del Ca^{2+} en el fluido óseo.
- Segundo, al estimular la disolución del hueso, promueve una transferencia lenta hacia el plasma tanto de Ca^{2+} como de PO_4^{3-} , a partir de la reserva estable de ambos minerales en el hueso.

El hueso compacto forma la porción exterior densa de un hueso. Espículas interconectadas de trabéculas óseas componen la apariencia de encaje del centro del hueso (Figura 8a). El hueso compacto se organiza en unidades de osteones, cada uno de los cuales consiste en un canal central rodeado de lamelas arregladas concéntricamente (Figura 8b). Las lamelas son capas de osteocitos atrapados dentro del hueso que ellas mismas han formado (Figura 8c). Los osteones corren en paralelo a lo largo del eje óseo. Los vasos sanguíneos penetran el hueso ya sea de la superficie externa o por la cavidad de la médula y corren a través de los canales centrales. Los osteoblastos están presentes a lo largo de la superficie externa del hueso y a lo largo de las superficies que recubren los canales centrales. Los osteoclastos también se encuentran en las superficies óseas sometidas a resorción. Los osteoblastos superficiales y los osteocitos están conectados por una extensa red de canales, los canalículos, que permiten el intercambio de sustancias entre los osteocitos atrapados y la circulación. Estos pequeños canales también contienen grandes extensiones citoplasmáticas, o “brazos” de los osteocitos y osteoblastos, que se conectan el uno con el otro, como si estas células se estuvieran “dando la mano”. Las “manos” de las células adyacentes están conectadas por uniones comunicantes, que permiten la comunicación e intercambio de materiales entre las células óseas. La red de células interconectadas, que se denomina

membrana ósea osteocítica-osteoblástica, separa el hueso mineralizado de los vasos sanguíneos dentro de los canales centrales. La pequeña reserva lábil de Ca^{2+} está en el fluido óseo, que se encuentra entre esta membrana ósea y el hueso adyacente, ambos dentro de los canalículos y a lo largo de la superficie del canal central (Spence y Mason, 1987).

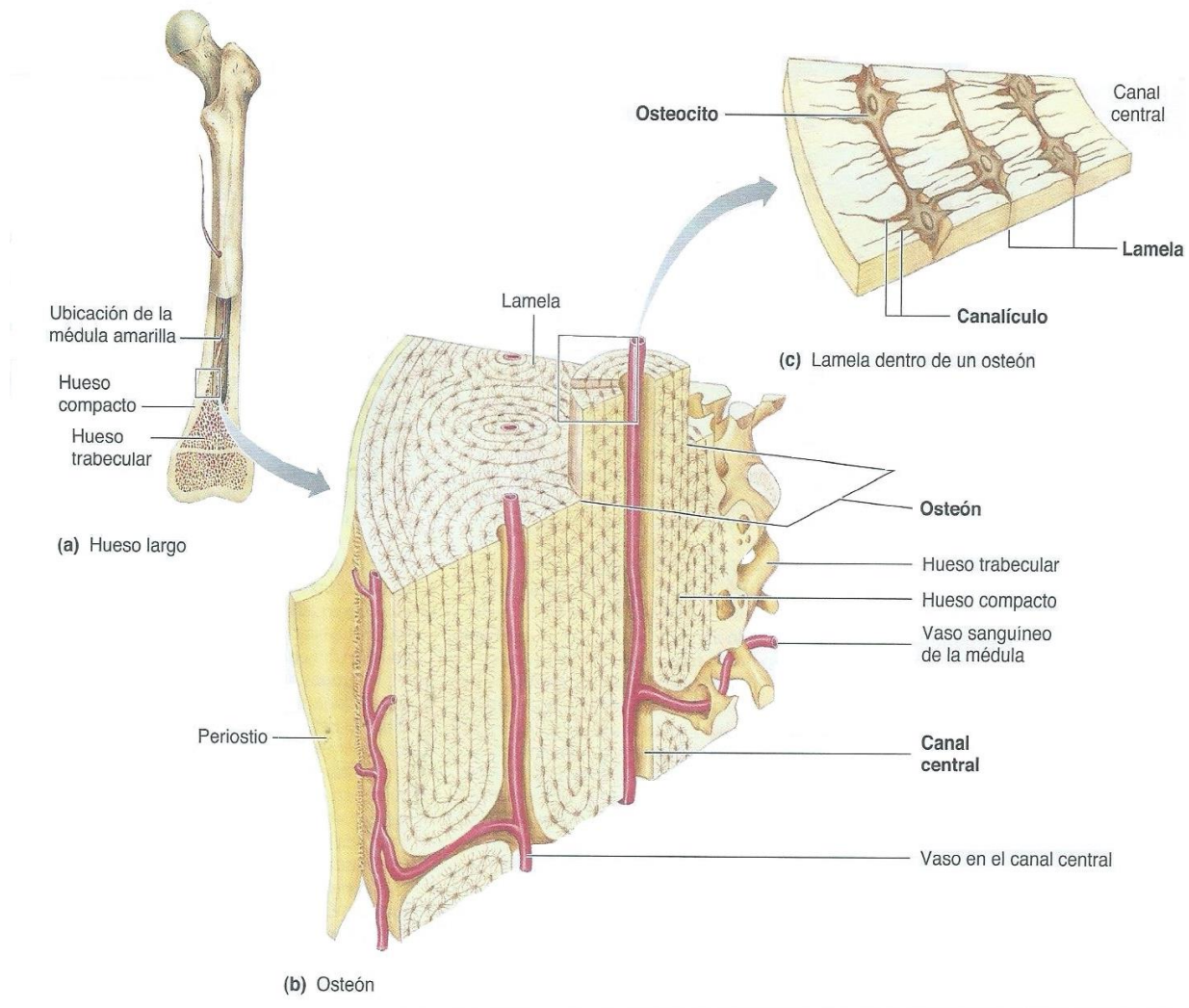


Figura 8. Organización del hueso compacto en osteones. (a) Estructura del hueso largo que muestra la ubicación del hueso compacto y hueso trabecular. (b) Un osteón, unidad estructural del hueso compacto, consiste en lamelas concéntricas (capas de osteocitos encerrados por el hueso que han depositado a su alrededor) rodeando el canal central. Una pequeña rama de vaso sanguíneo atraviesa el canal central. (c) Amplificación de la lamela mostrando los osteocitos atrapados (Tomado de Spence y Mason, 1987).

PTH ejerce sus efectos por la vía del AMPc. El primer efecto de la PTH es activar las bombas de Ca^{2+} en las membranas plasmáticas de los osteocitos y osteoblastos (Rojas et al., 2017). Estas bombas van a promover el movimiento del Ca^{2+} sin el acompañamiento del PO_4^{3-} del fluido óseo hacia las células, las cuales a su vez transfieren el Ca^{2+} hacia el plasma dentro del canal central. Por lo tanto, la PTH estimula la transferencia de Ca^{2+} del fluido óseo a través de la membrana ósea osteocítica-osteoblástica hacia el plasma. El movimiento de Ca^{2+} fuera de la reserva lábil a través de la membrana ósea es responsable del intercambio rápido entre el hueso y el plasma (Figura 9b). Debido a la gran área superficial de la membrana osteocítica-osteoblástica, pequeños movimientos de Ca^{2+} a través de células individuales son amplificados en grandes fluidos de Ca^{2+} entre el fluido óseo y el plasma (Sherwood, 2011).

Después de que el Ca^{2+} es bombeado hacia fuera, el fluido óseo es reabastecido con Ca^{2+} del hueso parcialmente desmineralizado a lo largo de la superficie ósea adyacente. Por lo tanto, el rápido intercambio de Ca^{2+} no involucra la resorción del hueso completamente mineralizado, la masa ósea no disminuye. Por estos medios, la PTH obtiene el Ca^{2+} del “cajero automático” del banco óseo e incrementa de manera rápida el nivel plasmático de Ca^{2+} sin entrar en realidad al banco (es decir, sin degradar el hueso ya mineralizado por acción de los osteoclastos). Normalmente este intercambio es mucho más importante para mantener los niveles de calcio sérico que el intercambio lento (Sherwood, 2011).

En la figura 9a se ejemplifica la conformación de la membrana osteocítica-osteoblástica en el tejido óseo, mientras que en la figura 9b se señalan los 2 tipos de intercambios (lento y rápido) en los que interviene la membrana osteocítica-osteoblástica por acción primaria de la PTH. Ambos intercambios resultan en la transferencia de calcio hacia el plasma, sin embargo, el intercambio lento resulta más agresivo sobre el hueso, pues se altera la integridad de la estructura ósea (Sherwood, 2011).

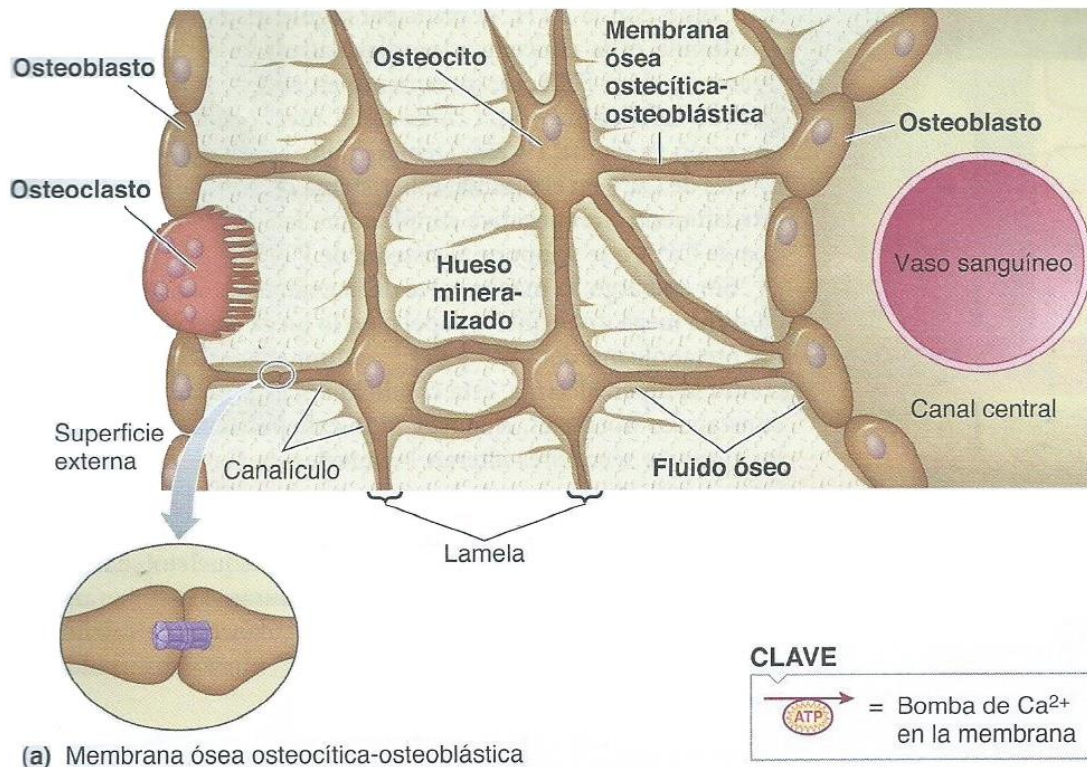


Figura 9. Intercambios rápidos y lentos de Ca²⁺ a través de la membrana ósea osteocítica-osteoblástica. (a) Los osteocitos encerrados y los osteoblastos superficiales están interconectados por largas proyecciones citoplasmáticas. Esta red celular de interconexión, la membrana ósea osteocítica-osteoblástica, separa el hueso mineralizado del plasma en el canal central. El fluido óseo se encuentra entre la membrana y el hueso mineralizado. (b) El intercambio rápido de Ca²⁺ entre el hueso y el plasma se lleva a cabo por bombas de Ca²⁺ en esta membrana que transportan el Ca²⁺ del fluido óseo hacia estas células óseas que transfieren el Ca²⁺ al plasma. El intercambio lento de Ca²⁺ entre el hueso y el plasma se lleva a cabo por la disolución del hueso que hacen los osteoclastos (Tomado y modificado de Sherwood, 2011).

5.1.2 EFECTO CRÓNICO SOBRE EL HUESO

En condiciones de hipocalcemia crónica, situación que ocurre en dietas deficientes de calcio o vitamina D, la PTH juega un papel en el intercambio lento de calcio en el hueso, estimulando la disolución localizada del hueso. Actúa sobre los osteoblastos provocando la secreción RANKL y así se aumenta la actividad de los osteoclastos, suprimir su apoptosis y además de favorecer la maduración de los mismos. De esta manera se inhibe transitoriamente la acción de los osteoblastos (formación de hueso). Este aumento en la resorción del hueso no tiene efectos inmediatos sobre el hueso, pero si puede salvar la vida en términos de restaurar a la normalidad los niveles de calcio plasmático. Sin embargo, la secreción por largo tiempo de PTH (meses o años), conduce eventualmente a la formación de cavidades en los huesos que se van llenando de osteoclastos maduros que constantemente disuelven el hueso para solventar las necesidades de calcio en el organismo, lo que conlleva a huesos porosos y débiles (Spence y Mason, 1987).

Cuando la PTH estimula la disolución de cristales de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ en el hueso para cosechar su contenido de Ca^{2+} , tanto el Ca^{2+} como el PO_4^{3-} son liberados al plasma. Una elevación de PO_4^{3-} es indeseable, pero la PTH lidia con este dilema mediante su acción en los riñones (Sherwood, 2011).

5.1.3 EFECTO DIRECTO SOBRE LOS RIÑONES

En estos órganos, la PTH va actuar estimulando la conservación de calcio y la eliminación del fosfato, durante la formación de la orina. Los riñones pueden reabsorber más del calcio filtrado, por lo tanto, bajan las pérdidas urinarias, y aumentan las concentraciones plasmáticas de este ion. Sería contraproducente disolver el hueso para obtener calcio solo para perderlo por la orina. De manera simultánea, disminuye la reabsorción de fosfato, incrementando su excreción urinaria y así reducir los niveles de fosfato en el plasma al mismo tiempo que ascienden las concentraciones de calcio (Ávila, 2007; Sherwood, 2011).

La excreción urinaria de fosfato extra inducido por PTH es fundamental para prevenir que el calcio vuelva a precipitarse cuando se libera del hueso. Debido a las

características de solubilidad de la sal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ las concentraciones de calcio y fosfato deben mantenerse constantes. Por lo tanto, existe una relación inversa entre ambas concentraciones plasmáticas, como es el caso cuando el nivel de fosfato en plasma se eleva y parte del calcio plasmático es forzado a regresar al hueso mediante la formación de cristales de fosfato de calcio, reduciendo así los niveles de calcio y manteniendo constante la relación con fosfato (Spence y Mason, 1987).

Tanto el calcio como el fosfato son liberados del hueso por acción resortiva de PTH. Debido a que la PTH se secreta solo cuando el calcio plasmático baja, el calcio liberado se requiere para restaurar esta concentración a la normalidad, pese a ello, los niveles de fosfato suelen elevarse. Si se permitiera que las concentraciones de fosfato se elevaran, parte del calcio antes liberado tendría que volverse a depositar en el hueso junto con el fosfato para mantener constante el producto fosfato/calcio. Esta habitual reposición del calcio descenderá los niveles plasmáticos de Ca^{2+} , justo lo contrario al efecto que se requiere. La PTH actúa sobre los riñones para disminuir la reabsorción de PO_4^{3-} en los túbulos renales. Esto va a aumentar la excreción urinaria de PO_4^{3-} y disminuye su concentración en el plasma, incluso cuando se libere PO_4^{3-} extra del hueso hacia la circulación sanguínea (Sherwood, 2011).

5.1.4 EFECTO INDIRECTO SOBRE LOS RIÑONES

La tercera acción importante de la PTH sobre los riñones (además de incrementar la reabsorción de Ca^{2+} y disminuir la reabsorción de PO_4^{3-}) es promover la activación de la vitamina D que se lleva a cabo en a nivel renal (Ávila, 2007).

No obstante, la PTH no tiene un efecto directo sobre el intestino, aumenta indirectamente la absorción de calcio y fosfato en el intestino delgado mediante la activación de vitamina D, como se muestra en la figura 10. Esta vitamina, a su vez, incrementa directamente la absorción intestinal de Ca^{2+} y PO_4^{3-} .

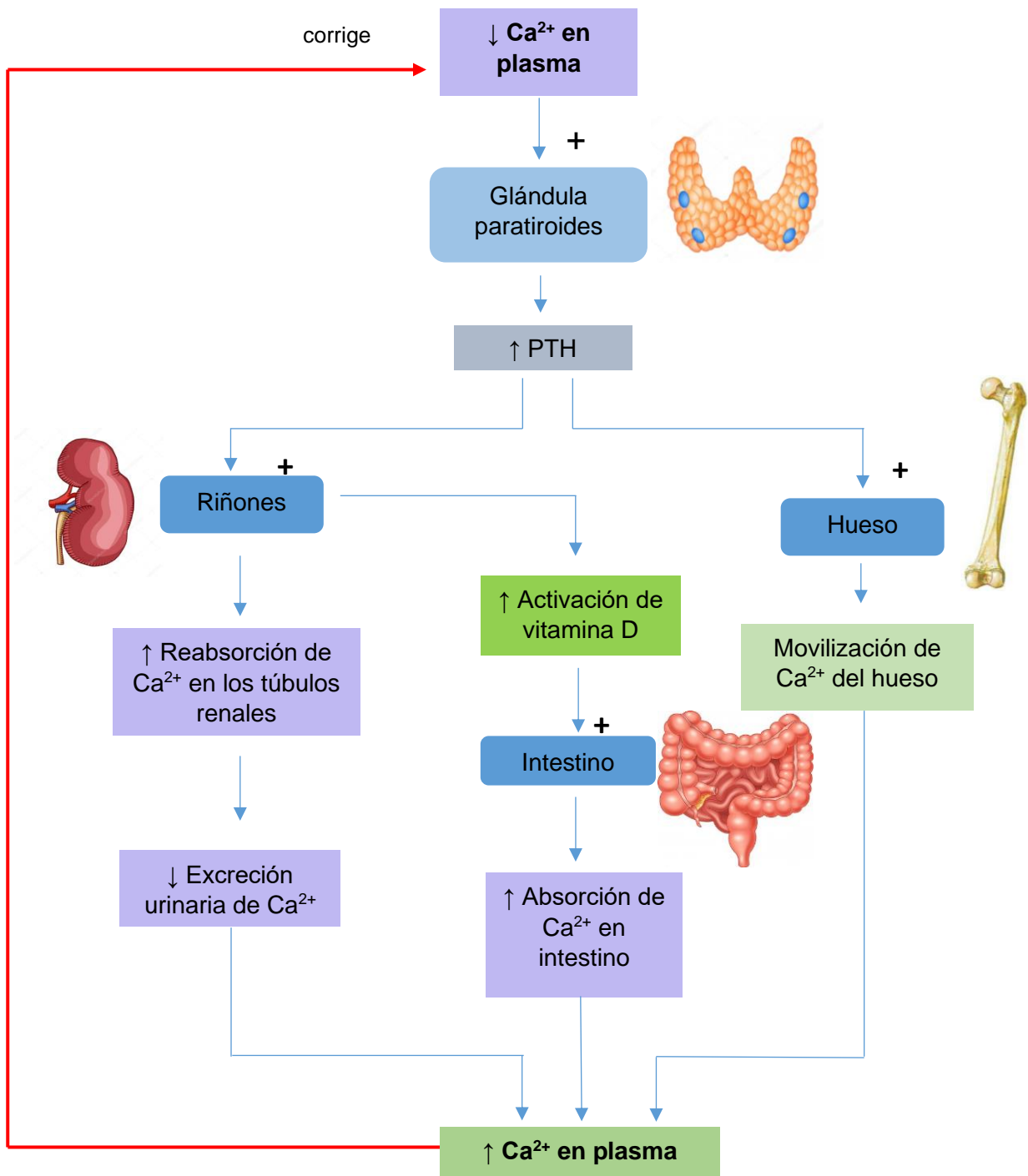


Figura 10. Interacciones entre PTH y la vitamina D para controlar el calcio en plasma (Tomado y modificado de Sherwood, 2011).

5.1.5 METABOLISMO DE FOSFATO

El PO_4^{3-} es fundamental en los enlaces de fosfato de alta energía del ATP, juega un papel clave regulatorio en la fosforilación de las proteínas designadas en las vías de segundos mensajeros y ayuda a formar el esqueleto de las moléculas de ADN. Además, desempeñan un papel importante en el crecimiento, desarrollo, formación ósea y metabolismo células (Xu, 2002). En el LEC, la concentración plasmática de PO_4^{3-} no se controla tan estrictamente como la concentración de Ca^{2+} . El fosfato está regulado directamente por la vitamina D e indirectamente por el circuito de retroalimentación Ca^{2+} -PTH. Una disminución en la concentración plasmática de PO_4^{3-} ejerce un efecto doble para ayudar a elevar a la normalidad el nivel de este ion:

- Debido a la relación inversa entre las concentraciones de PO_4^{3-} y Ca^{2+} en el plasma, una caída de PO_4^{3-} incrementa la concentración plasmática de Ca^{2+} , que suprime directamente la secreción de PTH. En la presencia reducida de PTH, la reabsorción del PO_4^{3-} aumenta en los riñones, regresando su concentración a la normalidad.
- Una caída de PO_4^{3-} plasmático también incrementa la activación de vitamina D, que promueve la absorción de este ion en el intestino delgado. Esto ayuda a disminuir la hipofosfatemia inicial.

Es importante mencionar que estos cambios no afectan el balance de Ca^{2+} . Aunque el incremento en la vitamina D activada estimula la absorción de Ca^{2+} en el intestino, la caída simultánea de la PTH produce un incremento compensatorio en la excreción urinaria de Ca^{2+} porque menos del Ca^{2+} filtrado es reabsorbido. Por lo tanto, la concentración plasmática de Ca^{2+} se mantiene constante mientras que la concentración plasmática de PO_4^{3-} se normaliza (Sherwood, 2011). En la figura 11 se esquematiza lo anterior.

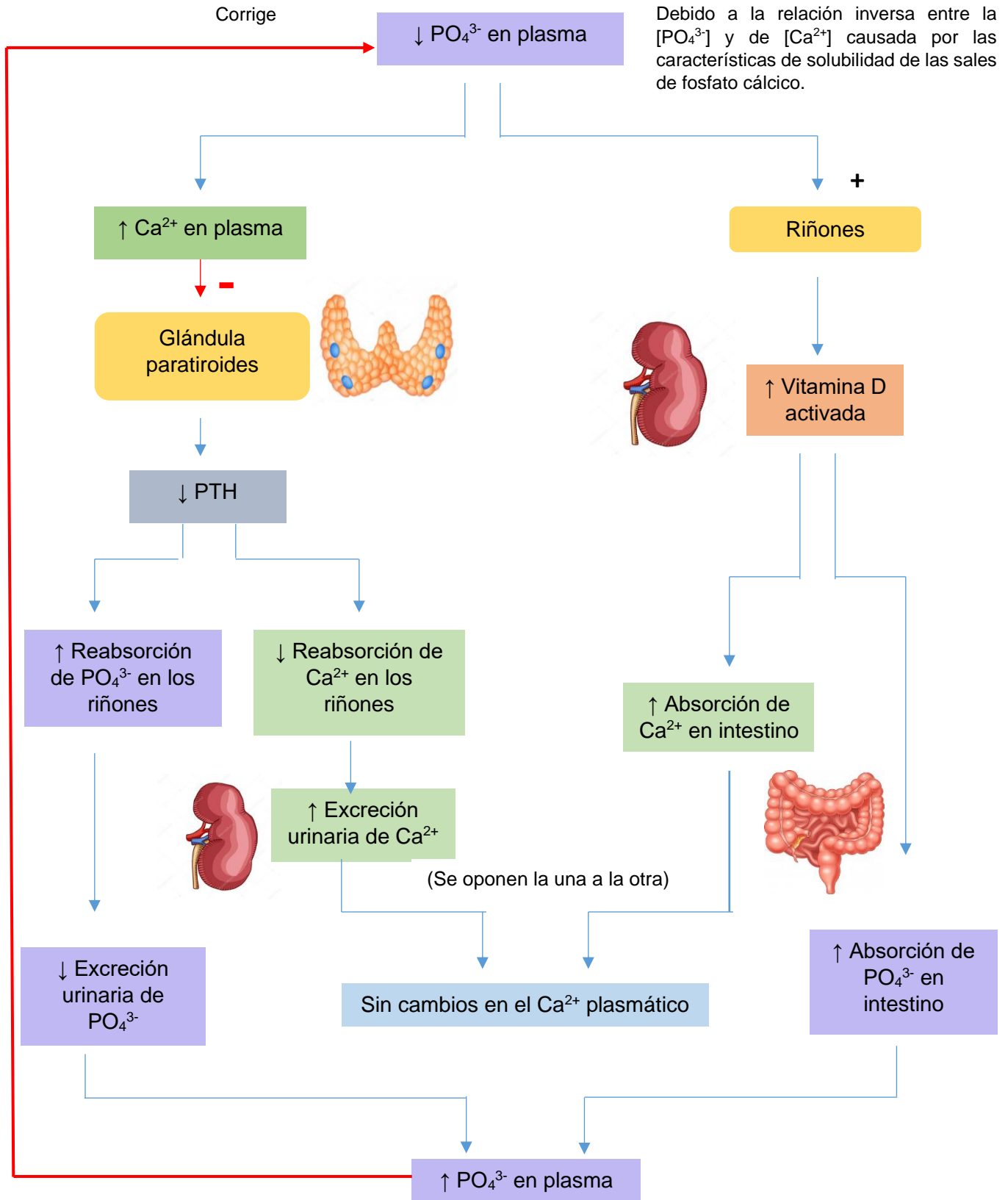


Figura 11. Control del fosfato en plasma (Tomado y modificado de Sherwood, 2011).

Todos los efectos de la PTH elevan los niveles plasmáticos de Ca^{2+} . La secreción de PTH se incrementa de manera adecuada cuando el Ca^{2+} plasmático cae, y disminuye cuando el Ca^{2+} plasmático se eleva. Las células secretoras de las glándulas paratiroides son bastante sensibles a cambios de Ca^{2+} plasmático libre. Debido a que la PTH regula la concentración plasmática de Ca^{2+} , esta relación forma un círculo de retroalimentación negativa simple para controlar la secreción de PTH sin involucrar otras intervenciones neuronales u hormonales (Sherwood, 2011).

5.2 HORMONA CALCITONINA

La calcitonina es una hormona peptídica producida por las células C de la glándula tiroides, se secreta en respuesta a incrementos en los niveles de calcio (Brandan, 2007). Tal como la PTH, la calcitonina tiene dos efectos sobre el hueso, pero en este caso ambos efectos generan una disminución de calcio sérico:

1. A corto plazo, esta hormona disminuye el movimiento de calcio del fluido óseo hacia el plasma.
2. A largo plazo, disminuye la resorción de los huesos al inhibir la actividad de los osteoclastos: mediante la retracción de los bordes rugosos, favoreciendo la separación de estas células de la superficie ósea y, por otro lado, inhibe la producción de HCl y enzimas proteolíticas (Farreras-Rozman, 2016).

La supresión de la resorción ósea provoca una disminución del fosfato sérico, así como la concentración plasmática de calcio. También actúa inhibiendo la reabsorción de calcio y fosfato en las nefronas, reforzando más sus efectos hipocalcémicos e hipofosfatémicos. Es importante mencionar que la calcitonina no tiene efectos sobre el intestino (Stuart, 2016).

Al igual que PTH, el principal regulador de la liberación de calcitonina es la concentración plasmática de Ca^{2+} , pero a diferencia de la PTH, un incremento en los niveles de Ca^{2+} estimula la secreción de calcitonina y una caída inhibe su secreción. Debido a que la calcitonina reduce los niveles de Ca^{2+} en el plasma, este sistema constituye un circuito de retroalimentación negativa simple sobre la

concentración plasmática de Ca^{2+} , que se opone al sistema de PTH, como se observa en la figura 12 (Sherwood, 2011).

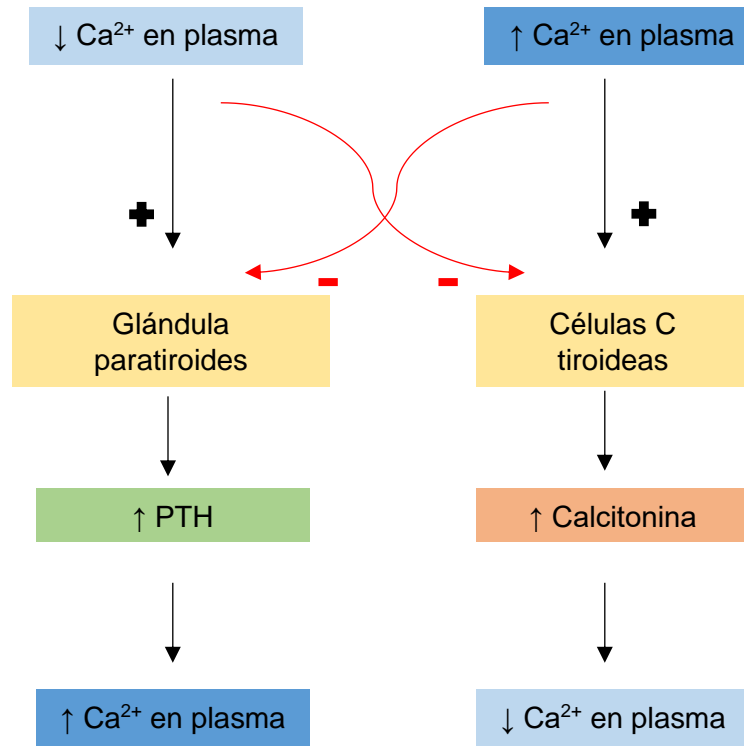


Figura 12. Asas de retroalimentación negativa que controlan la hormona paratiroidea (PTH) y la secreción de calcitonina (Tomado y modificado de Sherwood, 2011).

6. VITAMINA D

La vitamina D es más una hormona que una vitamina esencial, en el sentido de que no necesariamente procede de fuentes exógenas (alimentos), sino que puede ser producida a partir de la exposición a la radiación solar. Sus acciones en el organismo son incontables, lo cual explica la diversidad de las enfermedades que se asocian con su déficit. Como hormona, se desplaza por circulación a órganos o células distantes para coordinar su fisiología y comportamiento, estando clásicamente adscrita a funciones en órganos típicos conocidos (hueso, riñón, intestino, glándula paratiroides). Sin embargo, ahora se sabe que además tiene efecto endocrino, paracrino y autocrino en otros tejidos como la piel, próstata, mama, páncreas, entre otros. Se ha encontrado que más de 36 tipos celulares expresan sus receptores, por lo tanto, induce respuestas fisiológicas en dichos tejidos (Norman, 2008).

6.1 METABOLISMO DE LA VITAMINA D₃

La vitamina D₃ o colecalciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta (10%) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%). Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290nm a 315nm), los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación ultravioleta abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol (conversión fotolítica) formando la previtamina D₃, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃, como se muestra en la figura 13. A medida que la vitamina D₃ se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis (Adams y Hewison, 2010).

Específicamente, la vitamina D es una prohormona, cuya estructura molecular es semejante a la de los esteroides clásicos (cortisol, aldosterona, estradiol), en este sentido de que tienen la misma estructura de anillo ciclopentanoperhidrofenantreno de raíz (Norman, 2008).

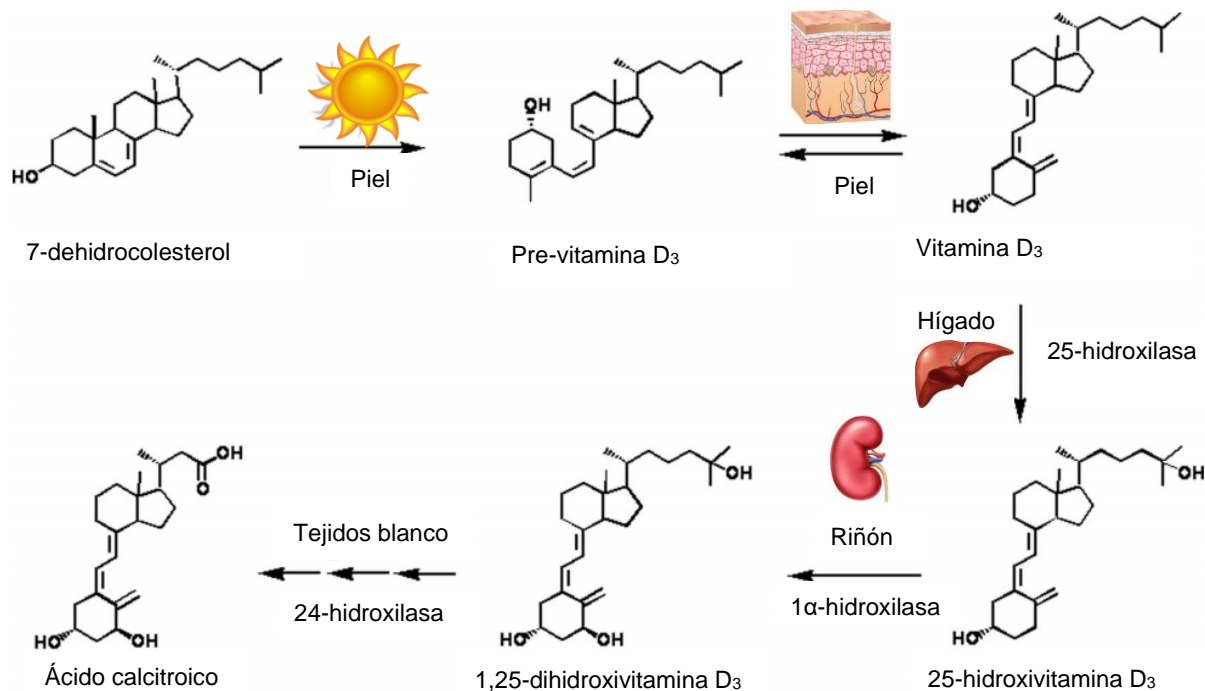


Figura 13. Producción y metabolismo de la vitamina D₃. Mediante la exposición a los rayos ultravioleta (UVB) de la luz solar, el 7-dehidrocolesterol que se encuentra en la piel es convertido a pre-vitamina D₃, y éste a su vez, es inmediatamente convertido por isomerización térmica a vitamina D₃. La vitamina D₃ es transportada al hígado por una proteína de unión a la vitamina D₃ (DBP), órgano donde es convertida por una 25-hidroxilasa a 25-hidroxivitamina D₃, el metabolito que circula en mayor cantidad. Finalmente, la última etapa de activación se lleva a cabo en el riñón de donde resulta la forma hormonal: 1,25-dihidroxivitamina D₃. La enzima 24-hidroxilasa lleva a cabo el catabolismo, mediante una serie de etapas de oxidación (Tomado de Dusso, Brown y Slatopolsky, 2005).

Independientemente de si la vitamina D es sintetizada por la piel o se obtiene de los alimentos, para ser biológicamente activa necesita pasar por un proceso de activación. Inicialmente debe ser transportada por una proteína de unión a la vitamina D (DBP), que es una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos. De esta forma, es transportada por circulación sanguínea hasta llegar al hígado, donde se llevan a cabo un proceso de hidroxilación en el carbono 25 de la molécula (primer paso de activación metabólica). Muchas enzimas del citocromo P450, incluidas CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, se han considerado candidatas para la enzima responsable de la conversión de vitamina D a 25-hidroxivitamina D₃. La enzima CYP2R1 es clave de la hidroxilación,

ya que los pacientes homocigotos con mutaciones en el gen que codifica para esta enzima presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D (Christakos, 2010).

El calcidiol o hidroxicolecalciferol (25-hidroxivitamina D₃) es la forma circulante más abundante y por lo tanto es el mejor indicador bioquímico de los niveles de vitamina D. El calcidiol es transportado por la DBP hacia el riñón, ahí la megalina (una proteína transmembrana) actúa como un receptor de superficie celular para DBP que resulta en la absorción de la 25-hidroxivitamina D en las células epiteliales tubulares por internalización endocítica y completa su proceso de activación, donde se hidroxila en el carbono 1 del anillo A para transformarse en la forma hormonalmente activa, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ es la responsable de la mayoría de sus efectos fisiológicos (Kochupillai, 2008). Esta última hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), enzima que se expresa principalmente en las células de los túbulos renales, aunque también se encuentra en sitios extrarrenales como próstata, mama, placenta, cerebro, macrófagos, monocitos, colon, corazón, pulmón, queratinocitos, células β pancreáticas y células paratiroides (Morris y Anderson, 2010). Las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D, a pesar de adecuada ingesta diaria de 25-hidroxivitamina D₃, por lo tanto, este último paso es fundamental para ejercer sus efectos (Christakos, 2010). La 1,25-dihidroxivitamina D₃ circula en el suero a concentraciones que son aproximadamente 0.1% de la prohormona 25-hidroxivitamina D₃ (Adams y Hewison, 2010).

También el riñón puede producir 24,25-dihidroxivitamina D₃, metabolito relativamente sin actividad biológica comparado con la 1,25-dihidroxivitamina D₃. La enzima mitocondrial 24-hidroxilasa (CYP24A1) es la responsable, por tanto, es una enzima inactivante que puede hidroxilar tanto la 25-hidroxivitamina D₃ como 1,25-dihidroxivitamina D₃, esta última es el sustrato preferido. De tal manera, que la 24-hidroxilasa limita la cantidad de 1,25-dihidroxivitamina D₃ en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxivitamina D₃, y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por orina y bilis. También es capaz de

hidroxilar la 25-hidroxitamina D₃ para la formación de 24,25-dihidroxitamina D₃, con el objetivo de disminuir la cantidad de 25-hidroxitamina D₃ disponible para la 1 α -hidroxilación (Christakos, 2010; Adams y Hewison, 2010).

El 7-dehidrocolesterol es el precursor esteroide (pre-vitamina D) en los animales; en las plantas y hongos el precursor es el ergosterol. Ambos precursores se metabolizan hacia vitamina D. Específicamente, el 7-dehidrocolesterol pasa a ser vitamina D₃ (colecalfiferol) y el ergosterol para a ser vitamina D₂ (ergocalciferol) (Holick, 2004). En la figura 14 se observa la estructura química de ambas.

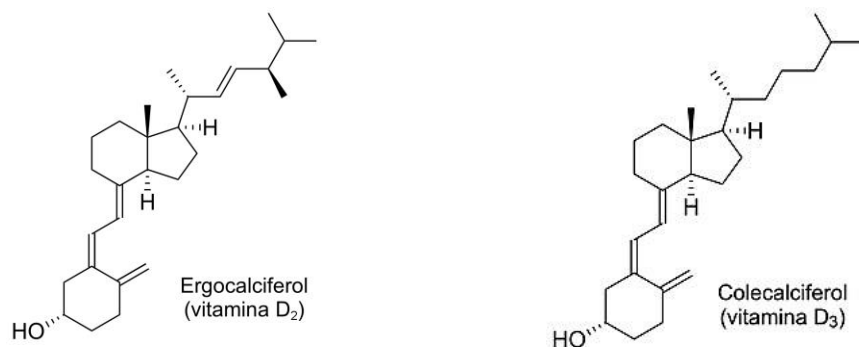


Figura 14. Estructura química de Vitamina D₂ y Vitamina D₃ (Tomado y modificado de Lorenzo, 2004).

6.2 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D₃

La estricta regulación de activación y desactivación son mediados por una serie de mecanismos de retroalimentación positiva y negativa, son fundamentales para la que la 1,25-dihidroxitamina D₃ genere sus innumerables efectos. Estos mecanismos desembocan en cambios de la expresión de enzimas hidroxilasas que tienen como respuesta ascender o descender las concentraciones de la vitamina D biológicamente activa según la necesidad y estado fisiológico del organismo como se muestra en la figura 15 (Zuluaga et al., 2011).

Los niveles bajos de calcio inducen un incremento de la actividad de la enzima que cataliza el último paso de la activación de vitamina D (1 α -hidroxilasa), eso se sustenta con la detección de hipocalcemia por parte del receptor sensible a calcio (CaSR) que se encuentra en la células de la glándula paratiroides, lo que provoca

un aumento de la expresión de PTH, y está a su vez, induce la transcripción de la 1α -hidroxilasa en las células tubulares proximales renales, y por ende se incrementa la producción de 1,25-dihidroxitamina D_3 (Christakos, 2010). Para regular este ciclo, la misma 1,25-dihidroxitamina D_3 suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la 1α -hidroxilasa (Zuluaga et al., 2011).

Asimismo, la 1,25-dihidroxitamina D_3 estimula a la 24-hidroxilasa, enzima anteriormente inhibida por los niveles bajos de calcio y PTH. Este efecto autorregula las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxitamina D_3 cuando se requiere aminorar sus niveles para evadir la hipercalcemia que ésta pudiera provocar (Christakos, 2010). Junto con la PTH, otras hormonas tienen efectos regulatorios endocrinos sobre la actividad de la 1α -hidroxilasa. Su efecto favorece la acción de esta enzima y favorece la producción de 1,25-dihidroxitamina D_3 (Norman, 2008). Mismo que interactúa con los receptores específicos (VDR; vitamin D receptor) provocando:

- 1) Promover la absorción de calcio y fósforo.
- 2) Liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea.

Cuando se llega a la normocalcemia, se suscita una regulación a la baja del eje 1,25-dihidroxitamina D_3 -PTH (Zuluaga et al., 2011).

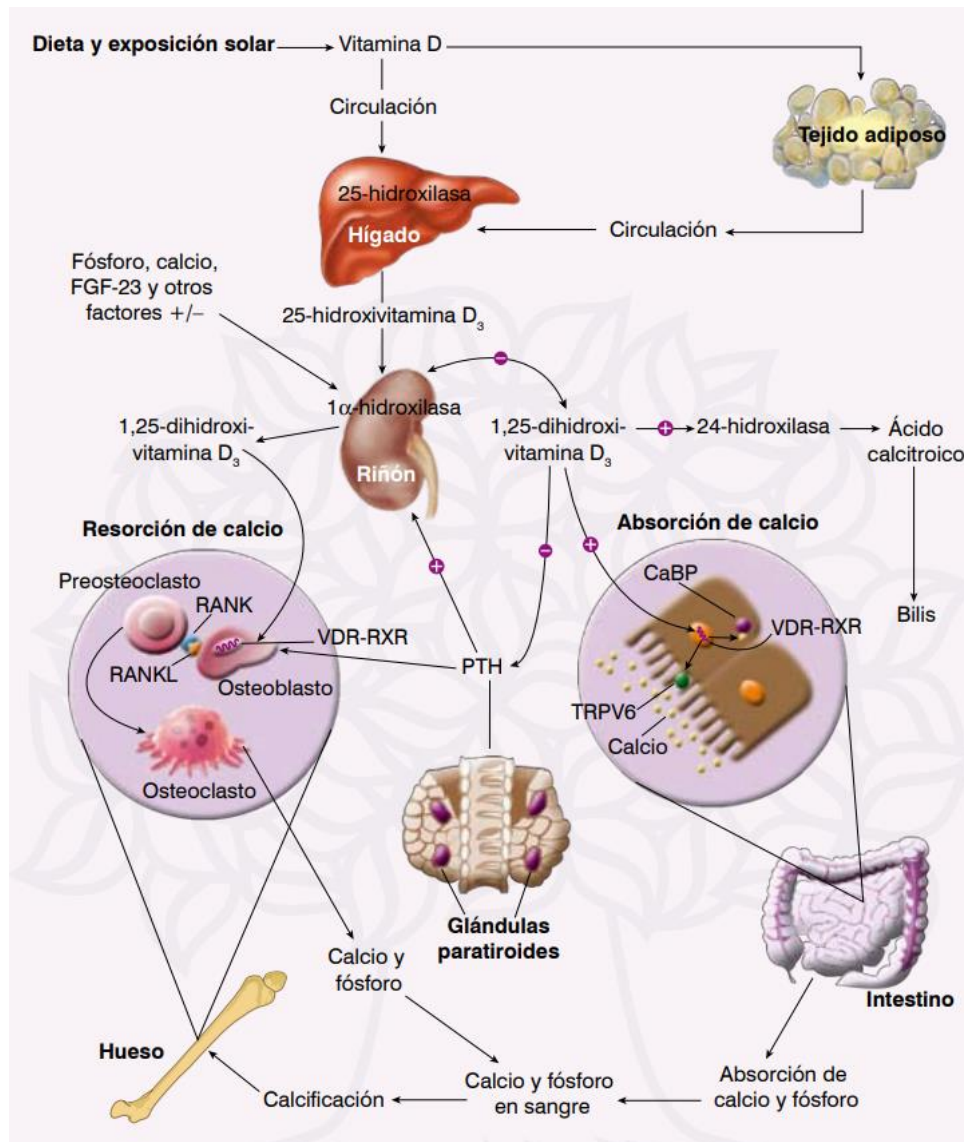


Figura 15. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo de calcio, fósforo y el hueso. La vitamina D, ya sea ingerida en los alimentos o producida en la piel, es almacenada en el tejido adiposo o puede ser llevada hasta el hígado, donde es convertida a 25-hidroxivitamina D₃. Esta forma es biológicamente inactiva y debe ser convertida en los riñones a 1,25-dihidroxivitamina D₃, la forma activa. El fósforo, el calcio, el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y otros factores pueden aumentar o disminuir la producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D₃. La 1,25-dihidroxivitamina D₃ aumenta la expresión de la enzima 24-hidroxilasa para catabolizar la 1,25-dihidroxivitamina D₃ a ácido calcitroico. La 1,25-dihidroxivitamina D₃ aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino delgado al interactuar con el complejo receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D₃-receptor X del ácido retinoico (VDR-RXR), para aumentar la expresión del canal del calcio epitelial (TRPV6) y calbindina, una proteína de unión al calcio (CaBP). La 1,25-dihidroxivitamina D₃ es reconocida por los receptores en los osteoblastos, aumentando la expresión de la citoquina RANKL, la cual al unirse a su receptor RANK en los preosteoclastos, induce la maduración de éstos a osteoclastos (Modificado de Zuluaga et al., 2011).

6.3 TRANSPORTE DE LA VITAMINA D₃

La vitamina D y sus metabolitos son moléculas lipofílicas con baja solubilidad acuosa que deben ser transportadas en la circulación unidas a proteínas plasmáticas. La más importante es la proteína de unión a vitamina D (DBP) que une los metabolitos con afinidad en el siguiente orden: 25-hidroxivitamina D₃ = 24,25-dihidroxivitamina D₃ > 1,25-dihidroxivitamina D₃ > vitamina D. Los niveles plasmáticos de la DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de vitamina D₃ y el 99% de los metabolitos circulantes viajan unidos a proteínas (principalmente DBP; albumina y lipoproteínas contribuyen en menor grado). Los metabolitos de la vitamina D₃ unidos a DBP tienen acceso limitado a las células objetivo y son menos susceptibles metabolismo hepático y posteriormente, a la excreción biliar, lo que lleva a una vida media en circulación más prolongada. Sólo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente a las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos. Para la forma activa de vitamina D, la acción biológica se correlaciona con la concentración de hormona libre, de tal manera, que la DBP parece amortiguar los niveles libres de 1,25-dihidroxivitamina D₃, evitando la intoxicación con vitamina D (Dusso, Brown y Slatopolsky, 2005). Actualmente se cree que existe variación en la secuencia de aminoácidos de la propia proteína y eso le confiere afinidad por los ligando de vitamina D (Christakos et al., 2016).

Los niveles de DBP no están regulados por la propia vitamina, pero se reducen por enfermedad hepática y desnutrición. Sin embargo, la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D₃ libre permanece constante cuando cambian los niveles de DBP. A pesar de que casi todos los ligandos están unidos a proteína, hay una pequeña fracción libre que ingresa a las células blanco y esta fracción disponible dependerá del estado fisiológico (Norman, 2010).

6.4 EXCRECIÓN

Las vías para la excreción de la vitamina D y sus metabolitos aún no se conocen bien. La bilis parece ser una ruta principal; la excreción biliar de los metabolitos de

la vitamina D aumenta cuando se administran medicamentos anticonvulsivos (Christakos et al., 2016). Se han identificado metabolitos de vitamina D₃, sin actividad biológica relacionada, en la orina y la leche materna (Kenneth, 1995).

6.5 ACCIONES DE LA 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D₃

La forma activa de vitamina D actúa como un mensajero químico y puede inducir respuestas a nivel genómico (regulando la transcripción de genes) y no genómico (rápidas), una vez se una al receptor VDR, el cual se ha encontrado en más de 30 tejidos, algunos de ellos se mencionan en la tabla 3.

Tabla 3. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor de la 1,25-dihidroxitamina D₃ (Modificado de Verhave y Siegert, 2010).		
Sistema	Órganos y tejidos	
Sistema endocrino	Paratiroides Hipófisis Células C tiroideas	Glándulas suprarrenales Células β pancreáticas
Sistema cardiovascular	Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales	
Sistema musculoesquelético	Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético	
Sistema gastrointestinal y hepático	Esófago Estómago Intestino Hepatocitos	
Sistema renal	Células tubulares Aparato yuxtglomerular Podocitos	
Sistema reproductor	Ovarios Testículos Placenta	Epidídimo Útero
Sistema Inmune	Médula ósea Timo Linfocitos T y B	
Sistema respiratorio	Células alveolares pulmonares	
Piel	Queratinocitos y folículos pilosos	
Sistema nervioso central	Neuronas	

6.5.1 ACCIONES GENÓMICAS

La investigación durante las últimas 2 décadas ha establecido que las diversas acciones biológicas de la 1,25-dihidroxitamina D₃ se inician a través de cambios precisos en la expresión génica mediados por un receptor intracelular de vitamina D (VDR). La activación del VDR a través de la interacción directa con la 1,25-dihidroxitamina D₃ provoca la rápida unión del receptor a las regiones reguladoras de los genes diana, estos complejos influyen para la producción de RNA que codifica proteínas que son parte integral de actividades biológicas como: regulación del metabolismo mineral óseo, a través de sus acciones en las células epiteliales intestinales, renales y óseas específicas. Se han identificado muchos genes diana que juegan papeles importantes y generan como respuesta principalmente la producción de transportadores de calcio y fosfato con sus respectivas bombas iónicas impulsadas por energía localizadas en la membrana basolateral de las células intestinales y renales, además el factor de diferenciación osteoclastogénica sintetizado por osteoblastos. También la 1,25-dihidroxitamina D₃, suprime la expresión renal del gen de la 1 α -hidroxilasa, cuyo producto proteico es responsable de su síntesis, e induce la expresión de 24-hidroxilasa, cuyo producto es responsable de su degradación a ácido calcitroico (Pike y Meyer, 2010).

Los genes que se han identificado como responsables de estas acciones biológicas son extensos. De hecho, muchos han surgido como consecuencia de análisis contemporáneos de todo el genoma que los investigadores llevan a cabo en la actualidad y que son capaces de medir los efectos de la hormona en las células (Pike y Meyer, 2010).

6.5.2 ACCIONES NO GENÓMICAS

Los investigadores originalmente postularon que las respuestas "rápidas" o no genómicas mediadas por 1,25-dihidroxitamina D₃ fueron mediadas a través de la interacción del esteroide con un nuevo receptor ubicado en la membrana externa de la célula. Se ha demostrado recientemente que este receptor de membrana es el VDR clásico (previamente encontrado principalmente en el núcleo y el citosol) y

se encuentra en las caveolas presentes en la membrana plasmática de una variedad de células (Norman, 2008).

El papel de las acciones no genómicas en la mayoría de las células no es completamente conocido. Sin embargo, Se ha encontrado que en intestino de animales con cantidades altas de vitamina D, el transporte de calcio desde la superficie luminal hacia la membrana basolateral tuvo un aumento significativo en cuestión de minutos, dichos resultados sugirieron que la 1,25-dihidroxitamina D₃ puede actuar en animales con concentraciones altas de vitamina D para producir respuestas rápidas de transporte de calcio, así como por interacción con receptores nucleares de células intestinales para promover la inducción de proteínas que soportan respuestas de transporte de calcio de acción prolongada (Nemere et al., 1984).

Las múltiples respuestas rápidas de la 1,25-dihidroxitamina D₃ se traducen en diversos efectos fisiológicos dentro de los que destacan eventos como la absorción intestinal rápida de calcio (Norman, 2006). Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o a la apertura de canales iónicos, la 1,25-dihidroxitamina D₃ logra tener efectos en una variedad de tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona activa (Mizwicki y Norman, 2009).

En la figura 16 se aprecia un esquema de los mecanismos mediante los cuales la 1,25-dihidroxitamina D₃ puede impulsar acciones genómicas y no genómicas.

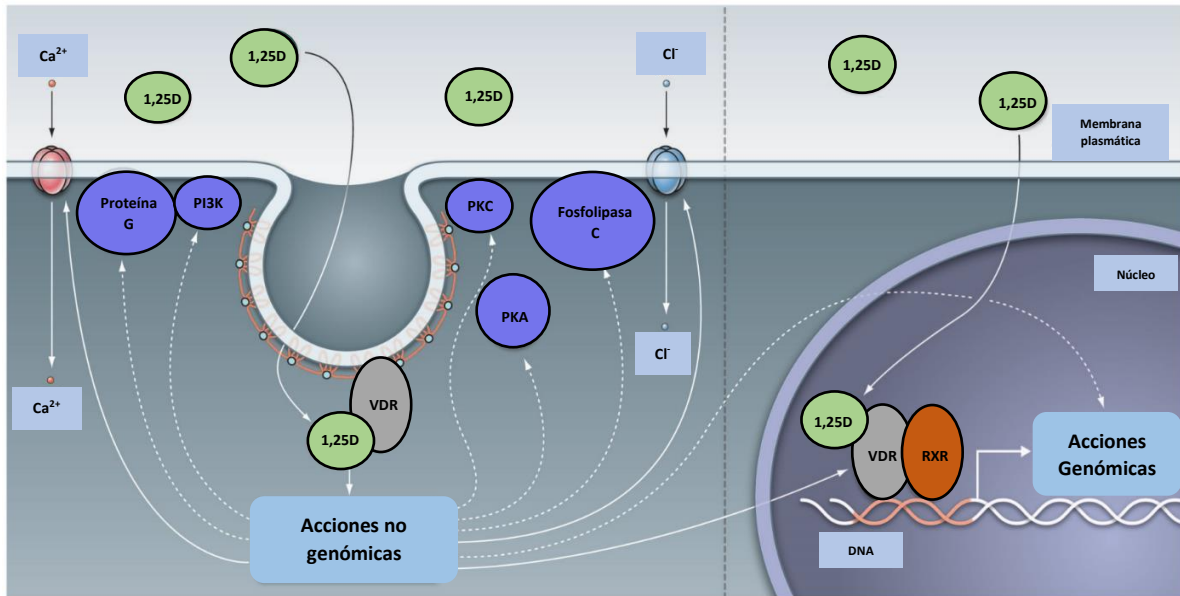


Figura 16. Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D₃. Este modelo esquemático muestra cómo la 1,25-dihidroxitamina D₃ puede interactuar con el receptor VDR localizado en el núcleo celular para generar respuestas genómicas a través de la regulación de la transcripción génica, o puede también unirse a los VDR asociados a caveolas (invaginaciones en la membrana) para generar respuestas no genómicas, los posibles resultados incluyen la apertura de canales calcio o cloro dependientes de voltaje mediadas a través de segundos mensajeros. Algunas de estas cascadas también pueden conducir a cambios en la expresión génica, ya sea a través de los efectos sobre la función del VDR en el núcleo o independientemente de él. Estas acciones no genómicas pueden ser tan rápidas que se desencadenen en segundos, como en el caso de la apertura de canales iónicos, o en 10 a 60 minutos, como en el caso de la formación de segundos mensajeros. En contraste, las acciones genómicas pueden tardar en manifestarse entre horas a días para manifestarse completamente, debido al proceso que implica la regulación de la transcripción (Tomado y modificado de Mizwicki y Norman, 2009).

6.5.3 ACCIONES CLÁSICAS

El calcitriol forma parte fundamental de la comunicación entre los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, que tienen como objetivo mantener los niveles de calcio dentro de unos límites estrechos, con el fin de salvaguardar la integridad de los huesos (Zuluaga et al., 2011).

6.5.3.1 Intestino

La acción principal de la 1,25-dihidroxitamina D_3 y su receptor (VDR) es la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Los mecanismos involucrados en la regulación de la absorción de calcio intestinal han permanecido incompletos. La 1,25-dihidroxitamina D_3 induce la captación de calcio por mecanismos de transporte activo (Figura 17). El transporte de calcio epitelial es estimulado por la vitamina D activa mediante la inducción de:

- El canal de calcio apical (TRPV6 o TRPV5) que favorece la entrada de calcio.
- La proteína transportadora de calcio citosólico (CaBP; Calbindina-D) que facilita el movimiento del calcio a través de la célula.
- La ATPasa de calcio de la membrana plasmática basolateral (PMCA1) que bombea el calcio al torrente sanguíneo (Christakos et al., 2016).

La 1,25-dihidroxitamina D_3 aumenta la expresión de estos canales y transportadores de calcio. Los canales TRPV5 y TRPV6 se expresan también en células renales, bajo la inducción de la 1,25-dihidroxitamina D_3 (Dusso, Brown y Slatopolsky, 2005).

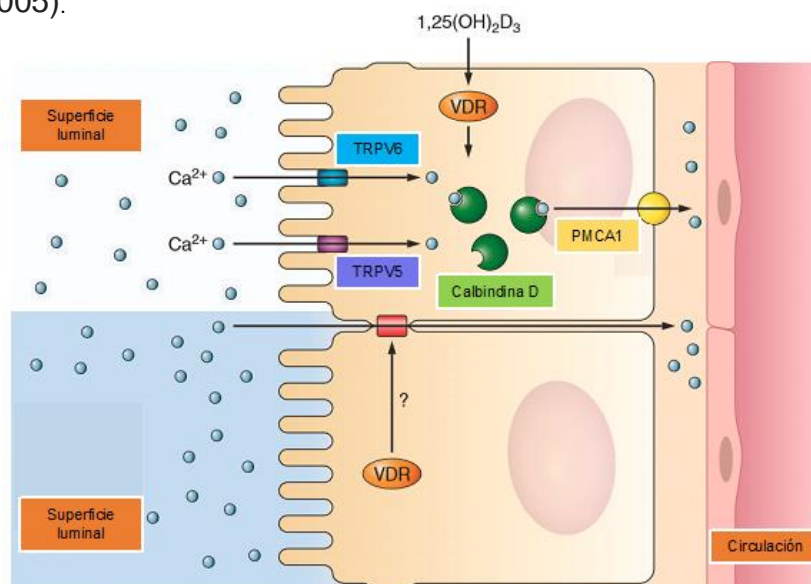


Figura 17. Mecanismo de la 1,25-dihidroxitamin D_3 en el intestino para la absorción de calcio. Este modelo esquemático muestra cómo la 1,25-dihidroxitamina D_3 puede estimular el transporte transcelular del calcio intestinal al aumentar la expresión del canal de calcio de la membrana apical (TRPV6) y la proteína de unión al calcio calbindina D. La salida de calcio es a través de la membrana basolateral por PMCA1 (Tomado y modificado de Christakos et al., 2016).

Por otro lado, la 1,25-dihidroxitamina D_3 incrementa la absorción de fosfato mediante la estimulación de la expresión de la proteína transportadora de sodio-fosfato tipo 2 (NTP2) en los enterocitos, además modifica la composición de la membrana plasmática para incrementar la fluidez de la captación de fosfato (Kochupillai, 2008). Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos moleculares implicados en la salida de fosfato a través de la membrana basolateral hacia la circulación (Figura 18).

La vitamina D es esencial para mejorar la eficiencia del intestino delgado en estos procesos, que sin una adecuada concentración de esta hormona solo se absorbe del 10 al 15% del calcio y el 60% de fósforo de la alimentación. La unión de la 1,25-dihidroxitamina D_3 con el receptor VDR asciende la eficiencia de calcio en aproximadamente 40% y la absorción de fósforo cerca del 80% (Zuluaga et al., 2011).

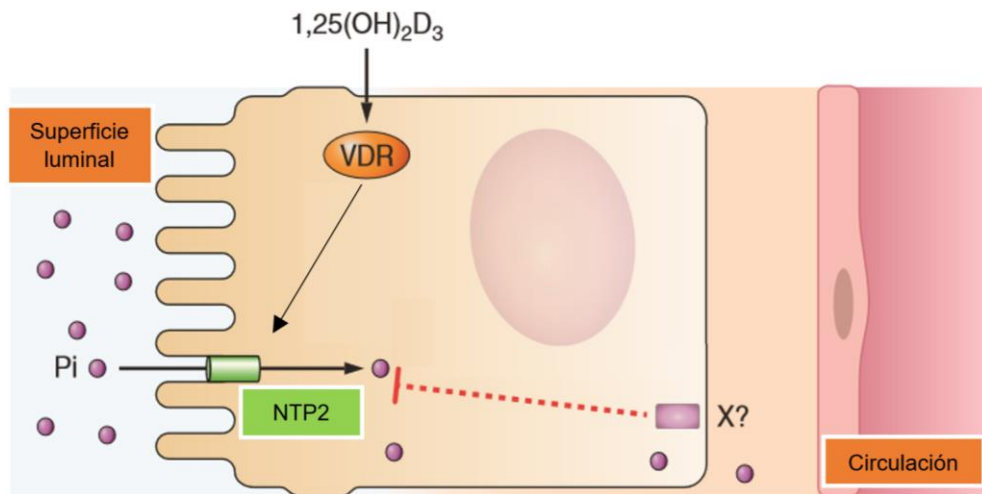


Figura 18. Mecanismo de la 1,25-dihidroxitamin D_3 en el intestino para la absorción de fósforo. Este modelo esquemático muestra cómo la 1,25-dihidroxitamina D_3 puede estimular el transporte transcelular del fósforo al aumentar la expresión de la proteína transportadora de sodio-fosfato tipo 2 (NTP2) de la membrana apical del enterocito (Tomado y modificado de Christakos, 2010).

6.5.3.2 Esqueleto

El incremento sostenido de la PTH va favorecer la disolución del hueso para cosechar calcio y fosfato a través de la estimulación y maduración de los osteoclastos. Cuando hay niveles bajos de calcio sérico, tanto la 1,25-dihidroxitamina D₃ como la PTH aumentan la expresión de la citocina RANKL en la superficie de los osteoblastos. La interacción de RANKL con su receptor RANK en los preosteoclastos, promueve la diferenciación y maduración estas células precursoras a osteoclastos maduros, que son las células que liberan minerales disolviendo el tejido óseo como se muestra en la figura 19 inciso A. Además, reprime la expresión de osteoprotegerina (OPG), el receptor señuelo que se une a RANKL y previene la osteoclastogénesis mediada por RANK (Clarke, 2008). De esta forma ambas hormonas aumentan la calcemia al incrementar la actividad de los osteoclastos en el hueso. En esta condición, los niveles séricos de estas dos hormonas aumentados por largos periodos, conduce a un agotamiento marcado del calcio del hueso para mantener los niveles séricos de calcio (Christakos et al., 2016).

Por su parte, la 1,25-dihidroxitamina D₃ juegan un papel importante conservando las concentraciones séricas de calcio y fósforo a niveles adecuados para llevar a cabo la mineralización pasiva de la matriz ósea previamente no mineralizada, la cual está compuesta por osteoide (tejido óseo pobre en sales de calcio formado por fibras de colágeno) sintetizado por los osteoblastos (Clarke, 2008).

6.5.3.3 Glándula paratiroides

La vitamina D es un modulador de la función de la glándula tiroides. Cuando hay niveles inadecuados de vitamina D se genera un aumento en la síntesis y secreción de PTH, lo cual provoca hiperplasia de las glándulas paratiroides. Tomando en cuenta que la 1,25-dihidroxitamina D₃ actúa por retroalimentación negativa cuando hay concentraciones adecuadas de vitamina D se bloquea la transcripción de la PTH. Además, el calcitriol inhibe indirectamente la secreción de PTH incrementando la absorción de calcio en el intestino y a la vez, estimulando la resorción de los depósitos óseos de calcio (Norman, 2008).

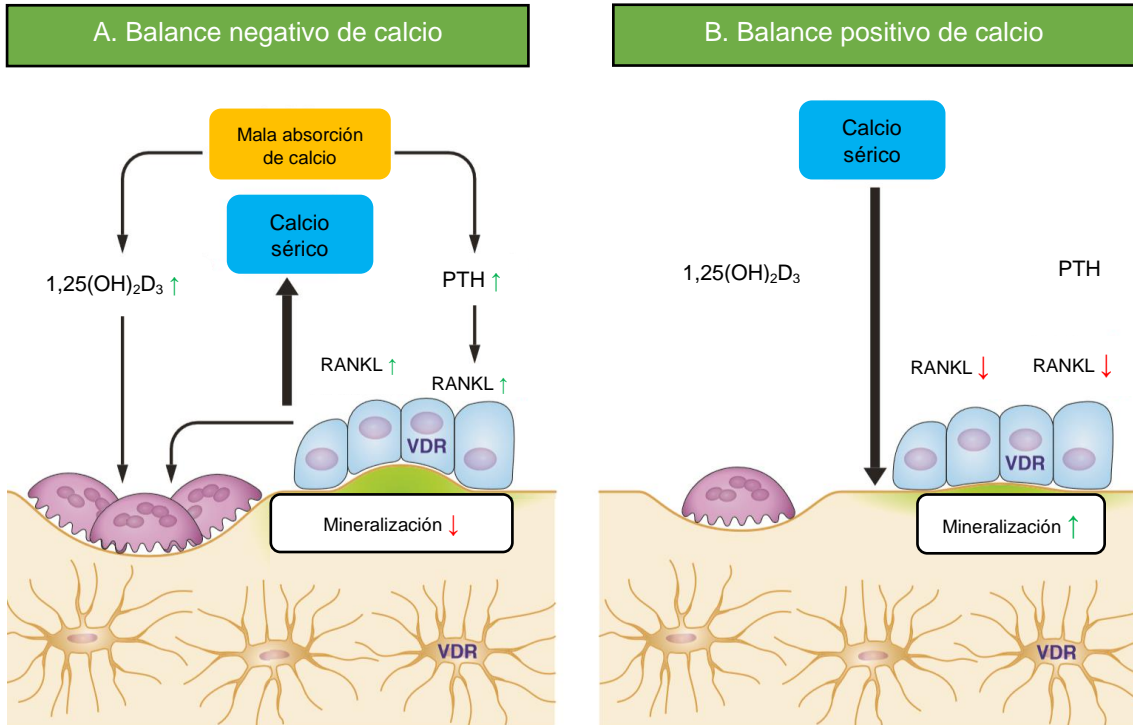


Figura 19. Efectos esqueléticos de la señalización de 1,25-dihidroxitamina D₃. (A) Durante un balance negativo de calcio, cuando la acción del VDR en el intestino se ve afectada o la dieta es baja en calcio, la absorción intestinal desciende. Sin embargo, los niveles de calcio sérico se pueden mantener, aumentando los niveles de 1,25-dihidroxitamina D₃ y PTH, lo que aumentará la resorción ósea y la mineralización del hueso disminuirá. (B) Durante el equilibrio positivo de calcio, los niveles normales de 1,25-dihidroxitamina D₃ promueven la absorción intestinal de calcio, esta vía proporcionará suficiente calcio para la mineralización adecuada de la matriz ósea por la disminución de RANKL producido por los osteoblastos (Tomado y modificado de Christakos et al., 2016).

6.5.3.4 Riñón.

A nivel renal la 1,25-dihidroxitamina D₃ actúa regulando su propia homeostasis a través de la supresión de la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa (enzima de activación) y de la inducción de la 24-hidroxilasa (enzima inactivante), es decir, los niveles adecuados de vitamina D suprime la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa e induce la actividad de la 24-hidroxilasa para evitar hipercalcemia. Una señal primaria que media la inducción de la activación o desactivación de la vitamina D en el riñón es la PTH elevada resultante de la hipocalcemia (Christakos et al., 2016). A pesar

de que se han identificado elementos de respuesta negativa a la vitamina D en el gen PTH, se necesita más información de todo el genoma para determinar los mecanismos involucrados en la supresión mediada por 1,25-dihidroxitamina D₃ tanto de PTH y CYP27B1 (enzima de activación) (Dusso, Brown y Slatopolsky, 2005).

6.5.4 EFECTOS “NO CLÁSICOS”

Se ha descubierto que el calcitriol tiene múltiples efectos sobre distintos tipos celulares, razón por la cual su deficiencia se vincula con múltiples enfermedades tales como la diabetes, cardiovasculares, autoinmunes, diferentes tipos de cáncer e incluso se relaciona con infecciones. Estos son los llamados efectos “no clásicos” que implican a numerosos tejidos y órganos (Holick, 2010).

6.5.4.1 Vitamina D y diabetes

La deficiencia de vitamina D estuvo relacionada con diabetes tipo 2 en humanos desde hace muchos años. Esto se confirmó con modelos animales, que demostraron que la deficiencia de vitamina D inhibe la secreción de insulina pancreática. Varios estudios han atribuido un papel activo a la vitamina D en la regulación funcional de las células beta del páncreas (Zuluaga et al., 2011).

La relación de la vitamina D con la diabetes se reforzó por el descubrimiento no solo de receptores VDR en células beta, sino que la parte efectora de la vía de la vitamina D también está presente en forma de proteína de unión al calcio (calbindina D). La deficiencia de vitamina D conduce a la alteración de la secreción de la insulina e induce intolerancia a la glucosa, mientras que la reposición de vitamina D es capaz de rectificar las anomalías (Mathieu et al., 2005).

Se han realizado observaciones en islotes aislados en los que la síntesis y liberación de insulina se incrementó en presencia de altas dosis de 1,25-dihidroxitamina D₃, hasta la fecha es el hallazgo más convincente sobre los efectos benéficos de la vitamina D. Los mecanismos sugeridos por los que el calcitriol podría actuar sobre la secreción de insulina es por el aumento significativo en los niveles citosólicos de

calcio observados después de la secreción de insulina estimulada por calcitriol (Mathieu et al., 2005).

Estudios sobre la administración de suplementos con vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2 han arrojado resultados contradictorios. Algunos han reportado una mejora, otros sin efecto.

Por otro lado, varios escritos epidemiológicos han descrito una correlación intrigante entre la latitud geográfica y la incidencia de diabetes tipo 1, y una correlación inversa entre las horas mensuales de sol y la incidencia de diabetes. También se ha descrito un patrón estacional de inicio de la enfermedad para la diabetes tipo 1, lo que sugiere una vez más una correlación inversa entre la luz solar y la enfermedad. La vitamina D es un candidato obvio como mediador de este efecto de luz solar (Mathieu et al., 2005).

Se ha encontrado que los niños y adolescentes diabéticos tipo 1 tienen concentraciones menores de vitamina D al momento del diagnóstico, en comparación con sus controles normales (Zuluaga et al., 2011).

La identificación de VDR en casi todas las células del sistema inmunitario, especialmente las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y los linfocitos T activados, impulsó la investigación de 1,25-dihidroxitamina D₃ como un inmunomodulador potencial. Las células inmunes, especialmente los macrófagos activados y células dendríticas contienen la enzima 1 α -hidroxilasa, que es necesaria para el paso de activación final de la vitamina D, por lo tanto, pueden sintetizar y secretar 1,25-dihidroxitamina D₃ (Mathieu et al., 2005). En conjunto, estas observaciones sugieren un papel fisiológico para la 1,25-dihidroxitamina D₃ sobre el sistema inmune.

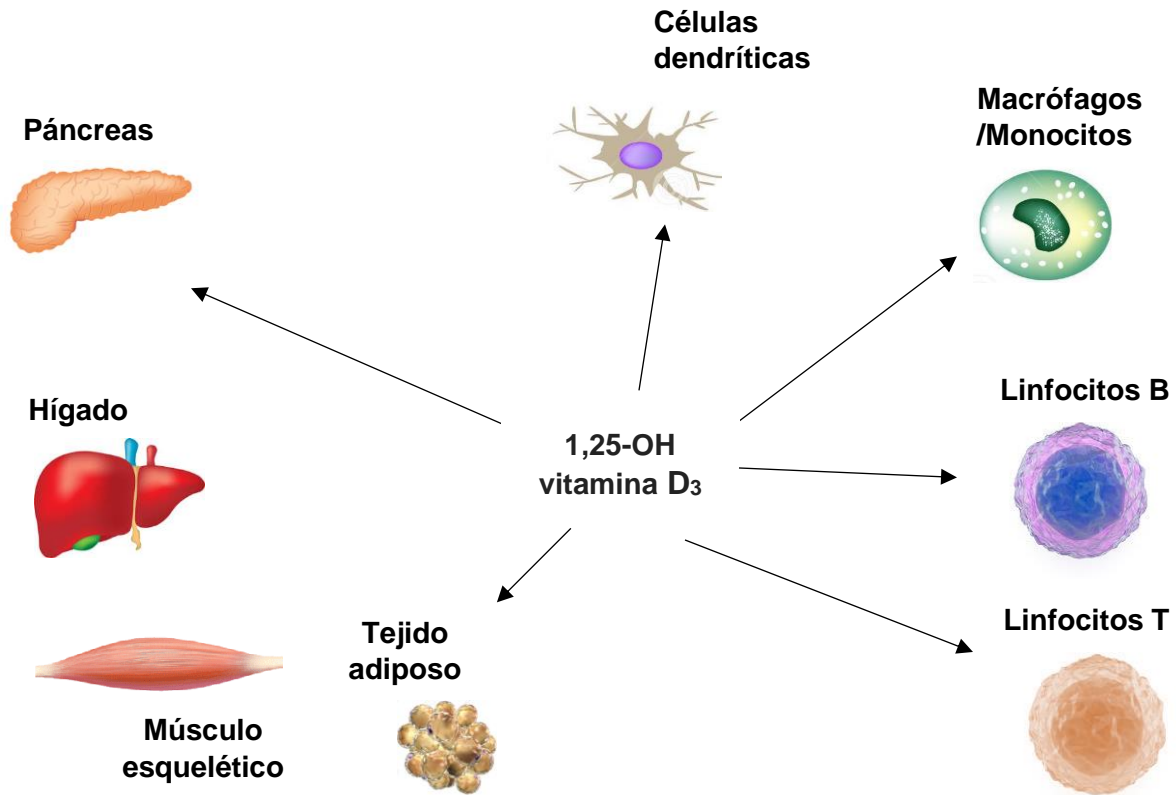


Figura 20. Sitios de acción de vitamina D activa en la protección contra la diabetes. La 1,25-dihidroxitamina D₃ juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa a través de diferentes mecanismos: mejora la función de la célula β y optimiza la sensibilidad a la insulina en las células blanco (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). Además, protege a las células β del daño del ataque inmune, por su acción directa sobre los linfocitos B, y también por su acción indirecta sobre otras células del sistema inmune. Aunado a esto, los macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B pueden producir 1,25-dihidroxitamina D₃, lo cual podría contribuir a la regulación de las respuestas inmunes locales (Tomado y modificado de Takiishi, Gysemans, Bouillon, Mathieu, 2010).

6.5.4.2 Vitamina D y enfermedades cardiovasculares

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con varios factores de riesgo cardiovascular. Los datos de laboratorio, ecológicos e investigaciones epidemiológicas sugieren un efecto protector de la vitamina D contra las enfermedades cardiovasculares (Zitterman et al., 2005).

El receptor de vitamina D se expresa en las células de todo el sistema vascular. Muchos tipos de células, incluidas las células del músculo liso vascular, las células

endoteliales y los cardiomiocitos, producen 1 α -hidroxilasa, que convierte la 25-hidroxivitamina D en calcitriol, el ligando natural del receptor de la vitamina D (Souberbielle, 2010).

Los estudios ecológicos han sugerido una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular durante el invierno y en regiones con menos exposición solar a los rayos UVB. Algunas, pero no todas las observaciones sugieren una asociación inversa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ y los niveles altos de presión arterial (Webb, Kline y Holick, 1988).

Un estudio de salud cardiovascular que comprendió 3300 pacientes remitidos a angiografía coronaria y seguidos durante 7 años, demostró una fuerte asociación entre el estado de la vitamina D y varios resultados cardiovasculares, como mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita cardíaca con riesgo más bajo entre aquellos con el nivel más alto de 25-hidroxivitamina D₃ (Souberbielle, 2010).

Actualmente la hipovitaminosis D se relaciona con mayor incidencia de hipertensión y eventos cardiovasculares, por lo tanto, podría estar catalogada como un factor de riesgo cardiovascular (Kendrick et al., 2009). La vitamina D sigue siendo un elemento prometedor, aunque no se ha probado la suplementación rutinaria en la prevención primaria de enfermedades cardiometabólicas, por lo tanto, se necesitan más ensayos adecuados para evaluar el papel potencial de dicha vitamina (Christakos et al., 2016).

6.5.4.3 Vitamina D y cáncer

Gran parte de los proyectos observacionales indican que la vitamina tiene un efecto benéfico sobre el cáncer de colon, mama, próstata y ovario. La evidencia sugiere los factores involucrados en la hipovitaminosis D (latitud mayor, estilo de vida y menor exposición solar) tienen asociación con estos tipos de cáncer (Garland, 2006). Se postula que esto se debe a una menor exposición solar que conlleva a una menor producción endógena de la vitamina (Holick, 2010).

Muchos ensayos preclínicos indican que exponer las células cancerosas a altas concentraciones de vitamina D y sus metabolitos detienen la progresión a través del ciclo celular, induce la apoptosis incluso podrían detener el crecimiento de tumores *in vivo*. Actualmente no hay datos de qué tipo de cáncer sea más o menos susceptible a los efectos de la terapia con vitamina D (Trump, 2010).

La evidencia acumulada de los reportes observacionales y clínicos revelan que tener niveles óptimos de vitamina D (40 a 50 ng/mL) reduce marcadamente las tasas de incidencia y mortalidad de diversos tipos de cáncer (Gorham et al., 2010). Las investigaciones que se han realizado acerca de la prevención del cáncer y la vitamina D son muy alentadores, por lo tanto, se requiere promover una adecuada y segura exposición a la luz solar, junto con una completa suplementación como estrategia de salud para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer (Garland, 2006).

6.5.4.4 Vitamina D y sistema inmune

La vitamina D tiene múltiples efectos sobre la función del sistema inmune. Específicamente, a través de su función favorece el control de las infecciones, de las enfermedades autoinmunes y el rechazo a los trasplantes por ambiente tolerogénico (Hewison, 2010). Estas diversas acciones se explican por los efectos sobre la diferenciación y modulación de la respuesta de los monocitos-macrófagos, las células presentadoras de antígenos, las células dendríticas y los linfocitos. Además, estas células expresan 1α -hidroxilasa, por lo que pueden tener producción local de 1,25-dihidroxitamina D_3 , con efecto autocrino y paracrino (Bouvard y col., 2011).

La relación que existe entre la 1,25-dihidroxitamina D_3 y la función del sistema inmune innato y adaptativo fue sospechada inicialmente desde que se observaba mayor frecuencia de infecciones recurrentes en los pacientes con raquitismo por deficiencia de vitamina D y también por el deterioro en la función inmune que acompaña al estado de deficiencia de la 1,25-dihidroxitamina D_3 en la falla renal crónica (Hayes et al., 2003).

Los efectos de la vitamina D en la función de los macrófagos han sido fundamentales para comprender su papel en la regulación de la respuesta inmune. En un inicio se identificó que la función principal de esta vitamina consistía en estimular la diferenciación de los precursores monocíticos hacia macrófagos maduros. Posteriormente, se mostró que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25-dihidroxitamina D₃ cuando se estimulan con interferón γ (INF- γ). La activación local de la vitamina D por la 1 α -hidroxilasa de los macrófagos, junto con la expresión del receptor VDR, demuestra la acción autocrina en estas células (Hewison, 2010).

El calcitriol tiene el papel de un potente estimulador de péptidos antimicrobianos, siendo la catelicidina el más importante. Dicha vitamina tiene la capacidad de inducir la expresión de catelicidina en bronquios, queratinocitos y diferentes células epiteliales, incluyendo las gastrointestinales y del tracto genitourinario, una lesión o infección local en estos sitios da como resultado la expresión de este antimicrobiano que actúa como defensa contra virus, bacterias y hongos (Schawalfenber, 2011).

Por otro lado, distintas investigaciones han mostrado que la vitamina D también tiene efecto sobre las células dendríticas y su función de presentación de antígenos. Específicamente, la 1,25-dihidroxitamina D₃ inhibe la maduración de las células dendríticas derivadas de monocitos y suprime su capacidad para presentar antígenos. De esta forma promueve un fenotipo tolerogénico, tal como se ha demostrado en los estudios de trasplante de células β pancreáticas, cuyos resultados demuestran una menor tasa de rechazo en los ratones tratados con 1,25-dihidroxitamina D₃ (Zuluaga et al., 2011).

Se sugiere que la vitamina D y sus análogos no sólo previenen el desarrollo de enfermedades autoinmunes, sino que también podrían ser utilizados como parte del tratamiento. Se ha mostrado en modelos animales experimentales, que la suplementación con vitamina D es terapéuticamente efectiva en enfermedades como encefalomiелitis alérgica, artritis, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis y lupus eritematoso sistémico (Zuluaga et al., 2011).

6.6 CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D

Como se ha discutido anteriormente, la deficiencia de vitamina D no es solamente un factor para el desarrollo de enfermedades óseas como el raquitismo, osteopenia y la osteoporosis, sino también puede tener participación en el desarrollo de enfermedades malignas, inflamatorias y autoinmunes (Emo, 2015).

En cualquier etapa de la vida (desde el desarrollo fetal hasta la senectud) los niveles adecuados de vitamina D son indispensables. Los niveles séricos considerados como adecuados aún son muy discutidos en la literatura.

En 2011, Holick et al. publicaron una directriz para evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, revisada y apoyada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos. Dicha guía de práctica clínica es usada por la mayoría de los países latinoamericanos, incluido México.

La clasificación del estado fisiológico de vitamina D se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Definiciones de estatus de vitamina D basadas en los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ (Tomado y modificado de Shroff et al., 2010 y Holick, 2007).		
Estatus de vitamina D	Niveles de 25-hidroxivitamina D₃	Asociación clínica
Deficiencia Severa	0-10 ng/mL	Raquitismo (niños), osteopenia (adultos), hiperparatiroidismo severo, mala absorción de calcio.
Deficiencia	10-20 ng/mL	PTH elevada, absorción intestinal de calcio reducida, densidad mineral ósea reducida.
Insuficiencia	20-30 ng/mL	Niveles bajos de 25-hidroxivitamina D ₃ , ligero aumento de PTH.
Adecuado	30-150 ng/mL	Ningún disturbio en las funciones dependientes de vitamina D
Tóxico	>150 ng/mL	Hipercalcemia

6.7 NIVELES INADECUADOS DE VITAMINA D

Hoy en día no existe un consenso sobre los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D₃ medidos en suero, la mayoría de los autores coinciden en que los valores inferiores a 20 ng/mL corresponden a deficiencia, los niveles entre 20 y 30 ng/mL se consideran insuficiencia, y los niveles óptimos son aquellos que están por encima de 30 ng/mL. Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃ se relacionan de manera inversa con los niveles de PTH, de tal manera que cuando se alcanzan valores de 30 a 40 ng/mL, la PTH comienza a nivelarse (en su punto más bajo). Además, el transporte de calcio intestinal incrementa en 45% a 65% cuando se incrementan los niveles de insuficiencia van de 20 a 30 ng/mL. Un nivel de 30 ng/mL o mayor pueden indicar suficiencia hasta los límites de intoxicación, que se consideran por encima de 150 ng/mL (Holick, 2007).

Para conocer el *status* de vitamina D se utiliza la medición de 25-hidroxivitamina D₃, este indicador bioquímico responde a los depósitos y estado de suplencia. La medición de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ no da información útil sobre los niveles adecuados circulantes en el humano, puesto que, en el contexto de niveles inadecuados, se genera una elevación de PTH con aumento de la 1 α -hidroxilasa que promueve la conversión de 25-hidroxivitamina D₃ a 1,25-dihidroxivitamina D₃. Como la 25-hidroxivitamina D₃ tiene una vida media mayor y una mayor concentración en sangre que la 1,25-dihidroxivitamina D₃, dada la conversión aumentada por acción de PTH, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ podría ser normal aun en el escenario de la deficiencia de vitamina D (Holick, 2010).

Los términos “deficiencia” o “insuficiencia” no necesariamente implican una patología clínicamente manifiesta, sin embargo, implican un riesgo elevado en ciertos resultados a largo plazo, como se explica con las múltiples asociaciones que se han demostrado entre esta deficiencia y la aparición de ciertas enfermedades (Heaney, 2008).

En la tabla 5 y en la figura 21 se presentan las múltiples causas, efectos y consecuencias que produce la deficiencia de vitamina D.

Tabla 5. Causas y efectos principales de deficiencia de vitamina D (Tomado y modificado de Holick, 2010).

Causa	Efecto
Reducción de síntesis de vitamina D₃ en la piel	
Uso de pantallas solares: interferencia con la absorción de los rayos UVB.	Reduce la síntesis de vitamina D ₃ (FPS 8 en 92.5%; FPS 15 en 98-99%)
Pigmentación de la piel: absorción de la radiación UVB por la melanina.	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la síntesis de vitamina D₃ en un 99%. • Las personas con tipo de piel 5/6 (piel oscura) requieren 10 veces más exposición solar para producir las mismas cantidades de vitamina D₃ que las personas blancas con piel.
Edad: reducción de 7-dehidrocolesterol en la piel.	Reduce progresivamente la síntesis de vitamina D ₃ hasta en 75% a partir de los 60 años
Estación, latitud y hora del día: el número de fotones de UVB que alcanzan la tierra depende del ángulo en el cenit de los rayos solares (mientras más oblicuos, menos fotones llegan). Vestimentas y contaminación atmosférica.	<ul style="list-style-type: none"> • A mayor latitud (35°) los rayos solares llegan más oblicuos y tienen que atravesar una mayor capa de ozono, y por ende llegarían con menor disponibilidad. • En los meses de invierno, para las zonas por encima de 37° latitud norte, los fotones UVB que alcanzan la atmosfera disminuyen hasta un 80%. • La exposición más óptima a los fotones UV se presenta entre las 10:00 am y las 3:00 pm.
Alimentación	La ingesta dietética es baja
Disminución de la biodisponibilidad	
Obesidad: secuestro de la vitamina D en la grasa corporal	Reduce la biodisponibilidad de la vitamina D
Mala absorción: Enfermedades intestinales y bypass gástrico	Reduce la biodisponibilidad de la vitamina D
Incremento del catabolismo	
Anticonvulsivantes, glucocorticoides, terapia de HAART	Activan la degradación de la 25-hidroxitamina D ₃ y la 1,25-dihidroxitamina D ₃ por conversión a su forma inactiva que es el ácido calcitrico.
<i>Convenciones: UVB: rayos ultravioleta B; FPS: factor de protección solar; HAART: terapia antirretroviral de gran actividad.</i>	

Deficiencia de vitamina D

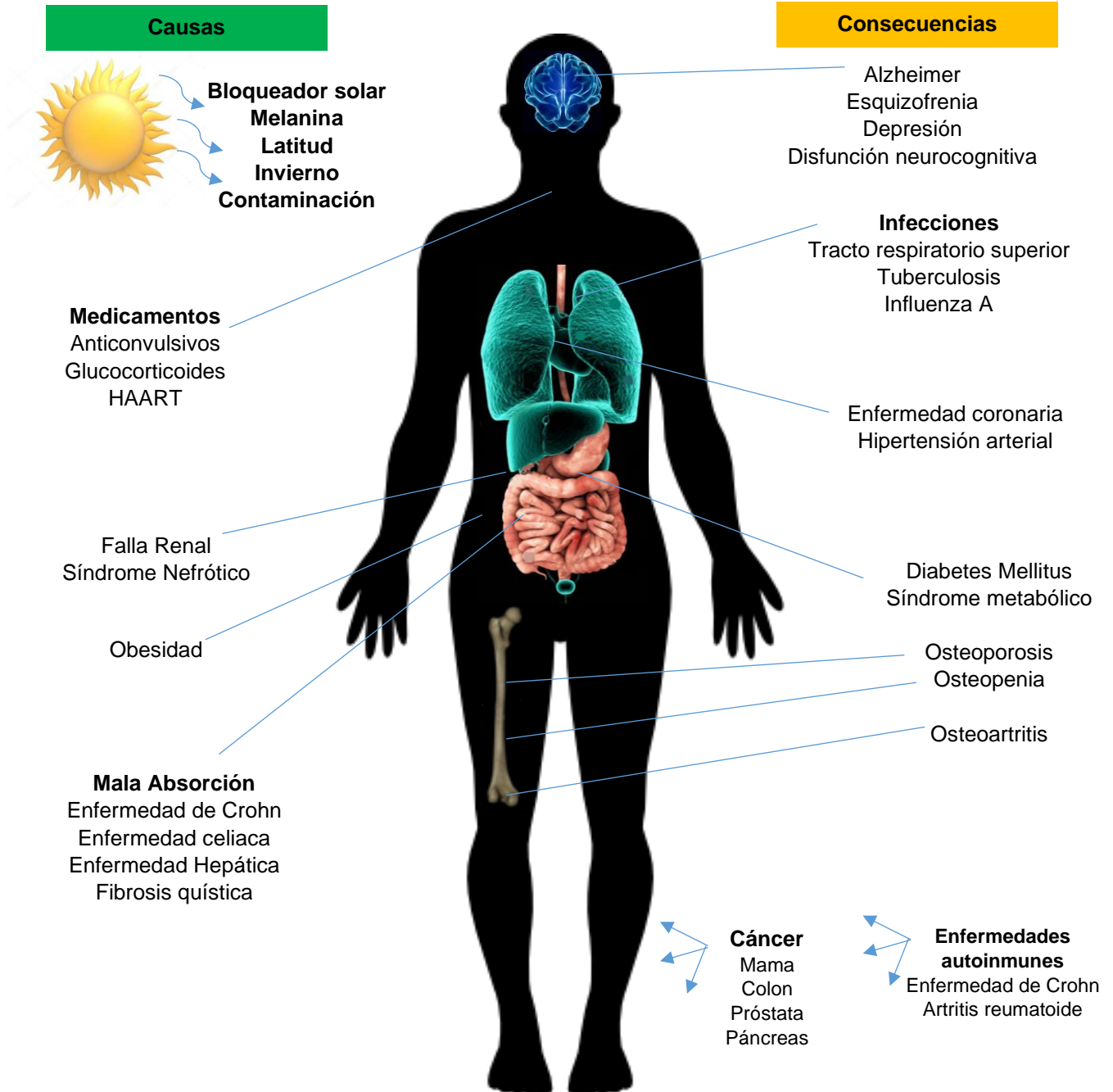


Figura 21. Principales causas de deficiencia de vitamina D y consecuencias potenciales en el estado de salud (Tomado y modificado de Zuluaga et al., 2011).

6.8 EFECTOS DE LOS NIVELES INADECUADOS DE LA VITAMINA D EN EL METABOLISMO ÓSEO

Cuando hay suficientes cantidades de vitamina D, la absorción intestinal del calcio es de aproximadamente 30% y puede llegar a ser de 60% a 80% durante periodos de crecimiento activo. En el estado de deficiencia de vitamina D, la absorción intestinal del calcio es solo de 10% al 15% y hay una disminución en la reabsorción máxima total del fosfato. Como se explicó anteriormente, los niveles bajos de calcio estimulan la secreción de PTH, la cual aumenta la reabsorción renal de calcio y amplía la actividad de la 1 α -hidroxilasa para acrecentar la producción de 1,25-dihidroxitamina D₃; además la PTH elevada incrementa las pérdidas urinarias de fósforo. Estos efectos se relacionan con menor mineralización de la matriz ósea y por ende con consecuencias en la salud ósea (Zuluaga et al., 2011).

Estas consecuencias son la osteomalacia y raquitismo, la primera es definida como la falla de mineralización del osteoide orgánico en huesos que ya no están en crecimiento (adultos) y que puede conducir a osteoporosis. El raquitismo por su parte es el debilitamiento de los huesos en la infancia (niños) ambas patologías se relacionan con hipovitaminosis D y se asocian a dolor oseo y a cambios bioquímicos tales como elevación de la PTH, con niveles bajos de calcio, fosforo y 25-hidroxitamina D₃ (Thacher y Clarke, 2011).

La evolución bioquímica y radiológica de los diferentes estadios de deficiencia de vitamina D se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de la deficiencia de vitamina D (Tomado y modificado de Misra et al., 2008).						
Deficiencia de vitamina D	Calcio	Fósforo	PTH	25OHD₃	1,25OHD₃	Cambios radiológicos
Temprana	N/↓	N/↓	↑	↓	N	Osteopenia
Moderada	N/↓	N/↓	↑↑	↓↓	↑	Cambios raquíuticos +
Severa	↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Cambios raquíuticos ++

6.9 FUENTES DE VITAMINA D

6.9.1 EXPOSICIÓN SOLAR

La principal fuente y más importante es la exposición a la luz solar, de la que se obtiene hasta el 90% de la vitamina D, misma que se almacena en el tejido graso y queda como depósito para las situaciones donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno, en los países que tienen estaciones. En cuanto a la duración de la exposición, se plantea que una opción adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos (dependiendo del día, estación, latitud, y pigmentación de la piel) entre las 10 am y las 3 pm dos veces por semana. Es tan potente la producción endógena de la vitamina D₃ con el estímulo de la radiación UVB, que la exposición a una dosis de eritema mínimo mientras se usa un traje de baño es equivalente a ingerir 20,000 UI de vitamina D (Holick, 2007).

Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D₃ inducida por radiación UVB, y que por ende son indicación de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluyen: la piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), mayor capa de ozono, polución, nubosidad, acortamiento de la duración del día solar en invierno, superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad (Diel y Chiu, 2010). Los niños y jóvenes que realizan actividades al aire libre, por lo menos dos o tres veces por semana, por lo general sintetizan la cantidad de vitamina D requerida.

La melanina es un excelente protector solar natural que absorbe los rayos UVB, por lo tanto, las personas con piel oscura, requieren una exposición 5 a 10 veces más prolongada que aquellas con piel clara, para poder sintetizar las mismas concentraciones de vitamina D₃ endógena (Zuluaga et al., 2011).

El envejecimiento tiene un efecto dramático en la piel, ya que a mayor edad el grosor de la piel disminuye, se ha demostrado que las concentraciones de 7-dehidrocolesterol en la epidermis de personas de distintas edades muestra una marcada disminución dependiente según la edad (Holick, 1995). En personas mayores a los 60 años, la capacidad de sintetizar vitamina D vía exposición solar

se encuentra disminuida, debido a que la piel del adulto mayor pierde progresivamente su eficiencia de síntesis. Por lo tanto, en este grupo etario es más frecuente una disminución de las concentraciones de dicha vitamina (Wacker, 2013).

El uso de protector solar, es importante e indispensable para la prevención de cáncer de piel, pero disminuye la síntesis cutánea de vitamina D. En los últimos años, la exposición solar ha causado controversia entre médicos e investigadores. Algunos afirman que las concentraciones adecuadas de vitamina D ayuda a prevenir algunos tipos de cáncer (próstata, colon, mama, entre otros), así como enfermedades óseas. Mientras que otros profesionales de la salud afirman que las personas tienen un riesgo más grande de contraer estas enfermedades ya que los dermatólogos y medios de comunicación han inculcado el miedo a asolearse (Grant, 2005). De esta manera la solución más sencilla sería una exposición sin protección solar de 5 a 10 minutos o el uso de máquinas de bronceado dos o tres veces por semana (Skin Cancer Fundation, 2018).

6.9.2 FUENTE ALIMENTARIA

El aporte dietético contribuye a conseguir los niveles óptimos de vitamina D. En forma natural, son pocos los alimentos que contienen esta vitamina, entre estos se incluyen el aceite de hígado de pescado, algunos tipos de pescado como sardina, salmón, arenque y atún, y la yema de huevo (Grant, 2005).

En países donde hay fortificación de alimentos con vitamina D, el mayor consumo de esa vitamina proviene de estos alimentos, como la leche, margarina, panes y cereales. El contenido de vitamina D en alimentos no fortificados generalmente es bajo, con excepción de pescados como el salmón y la sardina (Misra et al., 2008).

Los suplementos de vitamina D son una fuente fiable de esta vitamina, especialmente durante épocas con pocos días soleados. Las personas de mayor riesgo de una deficiencia de vitamina D también deberían considerar el uso de suplementos con supervisión médica.

En la tabla 7 se muestran las principales fuentes naturales de vitamina D.

Tabla 7. Fuentes naturales de vitamina D (Tomado y modificado de Holick, 2007).	
Fuente	Contenido de vitamina D
Salmón	
- Fresco (silvestre/recién pescado) (100g)	600 – 1000 UI vitamina D ₃
- Enlatado (100g)	300 – 600 UI vitamina D ₃
Sardinias enlatadas (100g)	300 UI vitamina D ₃
Caballa (100g)	300 UI vitamina D ₃
Atún enlatado (100g)	230 UI vitamina D ₃
Aceite de bacalao (5 mL)	400 UI vitamina D ₃
Yema de un huevo	20 UI vitamina D ₃
Champiñones frescos (100g)	100 UI vitamina D ₃
Margarina fortificada (20g)	62 UI vitamina D ₃
Exposición al sol (radiación UVB): 0.5 dosis de eritema mínimo*	3000 UI vitamina D ₃
Alimentos fortificados	
Leche fortificada (240 mL)	100 UI vitamina D ₃
Jugo de naranja fortificado (240 mL)	100 UI vitamina D ₃
Yogurt fortificado (240 mL)	100 UI vitamina D ₃
Suplementos vitamínicos	
Múltiples presentaciones y marcas	Debe evaluarse si contienen vitamina D ₂ o D ₃ y sus cantidades.
<i>*Se absorben aproximadamente 0.5 dosis de eritema mínimo (MED) de radiación ultravioleta después de 5 a 10 minutos de exposición de brazos y piernas a la luz solar directa (dependiendo del tiempo del día, estación, latitud y todo tipo de piel)</i>	

6.9.2.1 Ingesta alimentaria de vitamina D en Latinoamérica

Estudios realizados en Latinoamérica muestran que la ingesta alimentaria de vitamina D es inferior a la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos.

Recientemente, la ingesta de vitamina D y su adecuación a las recomendaciones se validaron en la ENSANUT 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012), en una muestra representativa de niños y adolescentes mexicanos por medio de un cuestionario de frecuencia alimentaria. La ingesta media de vitamina D fue de 95.4 UI/día en niños de 6 a 9 años y de 102.6 UI/día en adolescentes de 10 a 12 años. Prácticamente ningún niño ni adolescente alcanzó la recomendación de 600 UI/día.

6.9.2.2 Recomendaciones sobre la ingesta alimentaria adecuada

La cantidad promedio de vitamina D que las personas deben ingerir dependen de la edad, debido a sus múltiples funciones en el organismo.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que la suplementación con vitamina D debe hacerse en todos los lactantes de 0 a 6 meses con alimentación materna exclusiva o en aquellos que consumen leche de fórmula en cantidad menor a 1 L/día (las fórmulas traen generalmente 400 UI), más aún si tienen inadecuada exposición solar o si tienen piel oscura que limite la adecuada acción de la radiación UVB. Las nuevas recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos ya se ajustaron a 400 – 1000 UI/día (Paediatric Child Health, 2007).

Para los lactantes de 6 a 12 meses las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos establecen que estos pacientes deben recibir mínimo 400 UI de vitamina D₃ (dosis máxima de 1,500 UI/día) en ausencia de la síntesis mediada por exposición solar (Paediatric Child Health, 2007).

Los niños 1 a 8 años de edad, usualmente podrían obtener la mayor parte de su vitamina D a partir de la exposición solar. Sin embargo, si no tiene una adecuada exposición, deberían suplementarse. Por lo tanto, el Instituto de Medicina de Estados Unidos recomienda aportar de 600 - 2,500 UI/día (Ross et al., 2011).

En niños de 9 a 18 años de edad se presenta un brote de crecimiento que conlleva a un aumento en los requerimientos de calcio y fósforo para maximizar la mineralización esquelética. Las recomendaciones sobre requerimientos serían también de entre 600 – 4,000 UI/día, según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (Ross et al., 2011).

En adultos con inadecuada exposición solar u otros factores de riesgo por deficiencia, se pueden usar de 1,500 – 2,000 UI/día.

A continuación, se muestran algunos antecedentes sobre los niveles de vitamina D en la población nacional mexicana.

6.10 CONCENTRACIONES SÉRICAS DE 25-HIDROXIVITAMINA D₃ EN ADULTOS MEXICANOS

Tabla 8. Estado de vitamina D en adultos mexicanos de acuerdo con puntos de corte internacionales (ENSANUT 2006).

Estado (ng/mL)	% Deficiencia severa (< 10 ng/mL)	% Deficiencia (10-20 ng/mL)	% Insuficiencia (20-30 ng/mL)	% Suficiencia (> 30 ng/mL)
Sexo				
Masculino	0.2	9.3	18.9	71.6
Femenino	2.2	7.9	21.7	68.2
Edad (años)				
20 a 29	1.9	7.8	16.1	74.2
30 a 39	-	5.6	27.5	66.9
40 a 49	2.0	11.5	19.8	66.8
50 a 59	1.4	5.1	15.1	78.4
Mayor de 60	1.2	12.0	18.8	68.0

La muestra estuvo conformada por 964 personas mayores de 20 años de edad, con una distribución equilibrada de (50%) hombres y mujeres. La media de 25-hidroxitamina D₃ fue de 39 ng/mL. A grandes rasgos, se observó 10% de deficiencia, 20% de insuficiencia y por lo tanto 70% de los adultos tuvieron concentraciones suficientes de vitamina D. Se observaron prevalencias ligeramente más elevados de deficiencia (<20 ng/mL) en los adultos mayores de 60 años y en el grupo de 10 a 49 años. La insuficiencia fue más frecuente en el grupo de edad de 30 a 39 años (ENSANUT, 2012).

No deja de sorprender que un país como México, en donde se tiene abundante luz solar durante la mayor parte del año en muchas regiones, exista un problema de deficiencia de vitamina D. A pesar de ello, los resultados coinciden con lo observado en otros países y lugares asoleados donde también se ha encontrado altas prevalencias de esta deficiencia como se muestra en la figura 22.

6.11 PREVALENCIA MUNDIAL DE NIVELES INADECUADOS DE 25-HIDROXIVITAMINA D₃ EN MUJERES

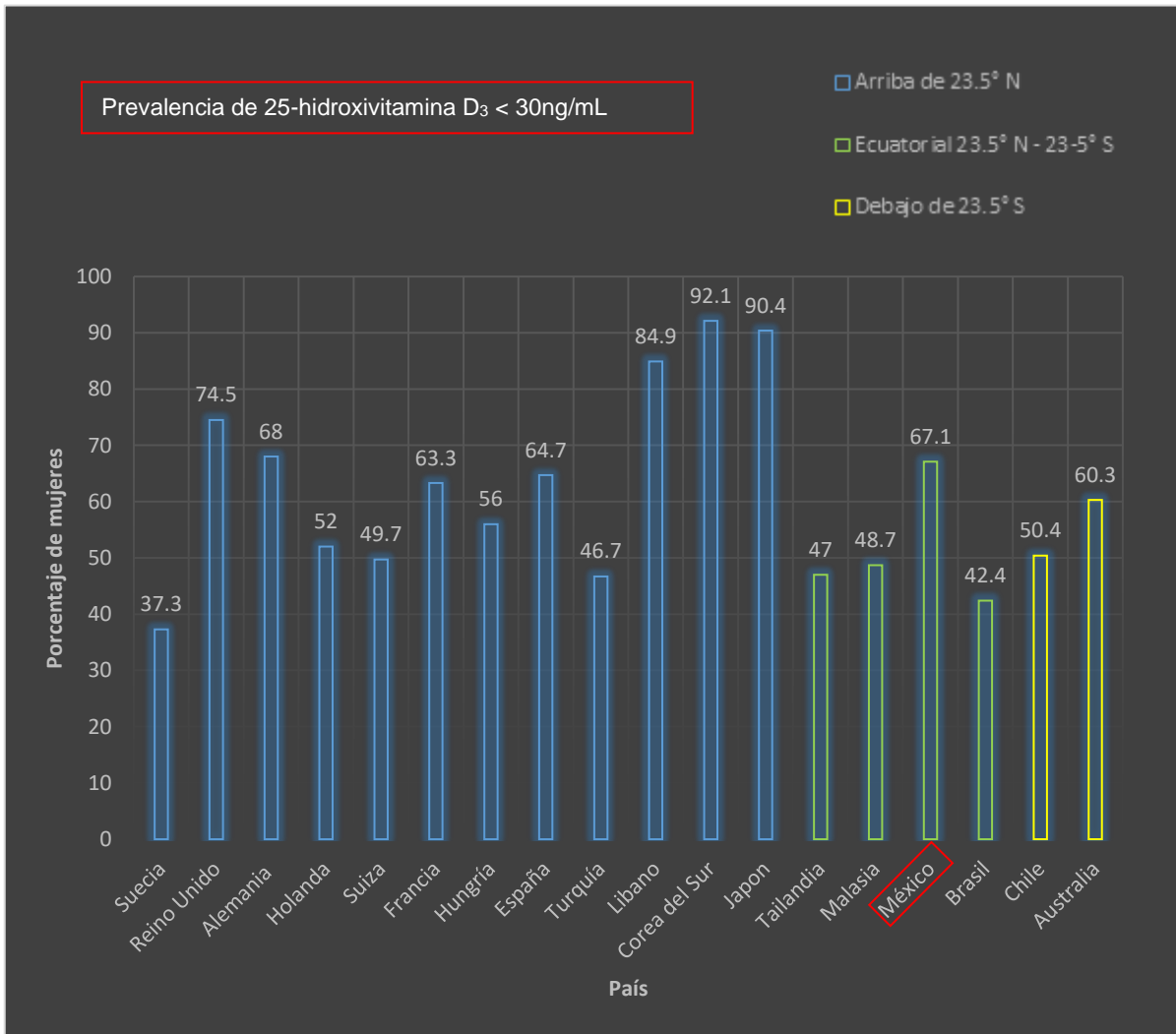


Figura 22. Prevalencia mundial de niveles inadecuados de 25-hidroxivitamina D₃ en mujeres postmenopáusicas (Tomado y modificado de Lips et al., 2006).

La prevalencia de los niveles inadecuados de vitamina D en la población general y en especial en las mujeres postmenopáusicas es relevante, por lo que es considerada actualmente como un importante problema de salud pública.

6.12 INTOXICACIÓN POR VITAMINA D

La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara, pero puede ser causada por la ingestión inadvertida o intencional de dosis excesivamente altas. Mediante la alimentación es muy difícil que se lleguen a niveles altos puesto que son escasos los alimentos que contienen dicha vitamina. Las dosis de más de 50,000 UI por día elevan los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ a más de 150 ng/mL y se asocian con hipercalcemia e hiperfosfatemia. Sin embargo, las dosis de 10,000 UI/día de vitamina D por día durante hasta 5 meses no causan toxicidad. Es muy difícil llegar a niveles de toxicidad por exposición al sol, aunque el estímulo de la radiación solar es potente para la producción endógena de esta vitamina, se requieren tiempos de exposición muy prolongados que antes de causar una hipervitaminosis D causarán quemaduras y la aparición de ampollas cutáneas (Holick, 2007).

6.13 MEDICIÓN DE VITAMINA D

Sorprendentemente, a pesar de los grandes esfuerzos, no se dispone de un ensayo clínico de rutina para determinar la concentración sérica de vitamina D₃ o vitamina D₂. Sin embargo, el Instituto de Medicina de EE. UU. ha respaldado la opinión de que la concentración circulante de 25-hidroxivitamina D₃ es una medida funcional aceptable del estado nutricional de la vitamina D (Norman, 2008).

Muchos, pero no todos, los laboratorios de química clínica pueden medir concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D₃. Debido a que los valores de suero 1,25-dihidroxivitamina D₃ no se correlacionan con el estado clínico de alguna enfermedad, la información sobre la concentración de suero generalmente no ayuda con el diagnóstico clínico y el tratamiento de la deficiencia (Norman, 2008).

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el rango de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D₃ en una población de sujetos es el mejor indicador para evaluar el estado de la vitamina D. Los factores que respaldan esto incluyen:

1. No hay un ensayo clínico de vitamina D disponible.
2. El metabolismo de la vitamina D en 25-hidroxitamina D₃ por la 25-hidroxilasa del hígado no está regulado, por lo que su concentración sérica es un "indicador" exacto de la síntesis cutánea estimulada por rayos UVB y la ingesta dietética de vitamina D₃.
3. Una variedad de ensayos clínicos están disponibles para medir 25-hidroxitamina D₃.
4. Las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxitamina D₃ se correlacionan con muchas entidades patológicas (Norman, 2008).

También existe una controversia sustancial con respecto a la mejor metodología comercial para medir 25-hidroxitamina D₃ en el suero de humanos. Actualmente se aceptan dos tipos de grupos de técnicas para su cuantificación: métodos de inmunoensayo (como la electroquimioluminiscencia), los cuales utilizan anticuerpos dirigidos que reconocen específicamente las dos formas de 25-hidroxitamina D y métodos de detección físicos (cromatográficos), los cuales separan la 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃, teniendo en cuenta sus respectivas propiedades químicas. Cada grupo de técnicas tiene sus ventajas y desventajas, sin que exista un consenso real acerca de la mejor técnica, el inmunoensayo sigue siendo el estándar de oro y ha sido empleado por la mayoría de los estudios de población a gran escala realizados, ya que mide la 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ de manera específica, es decir, da información más precisa sobre los niveles de esta vitamina (Serrano et al., 2017).

7. METODOLOGÍAS INVOLUCRADAS EN EL DESARROLLO DEL TRABAJO

7.1 ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO

El término *Antropometría* se refiere al estudio de la medición del cuerpo humano en términos de las dimensiones del hueso, músculo, y adiposo (grasa) del tejido. Se deriva de la palabra griega *antropo*, que significa ser humano y la palabra griega *metron*, que significa medida. El campo de la antropometría abarca una variedad de medidas del cuerpo humano. El peso, la estatura (altura de pie), pliegues cutáneos, circunferencias (cabeza, la cintura, etc.), longitud de las extremidades y anchos (hombro, muñeca, etc.) son ejemplos de medias antropométricas (Pate, Oria y Pillsbury, 2012; Vicente, 2015; Norton y Tim, 2012).

A partir de la definición anterior, se puede señalar que la antropometría estudia todas las medidas corporales (Geraldo, 2015).

7.1.1 ANALIZADOR DE COMPOSICIÓN CORPORAL MODELO ioi 353

Nuevos métodos de valoración de la composición corporal han ido apareciendo durante los últimos años, a finales de la década de los años 80 empezaron a surgir los primeros aparatos de Bioimpedancia Eléctrica (BIA) y debido a sus características de simplicidad de su protocolo no invasivo, rapidez de administración y relativa economía estos aparatos gozan de gran popularidad. La BIA es la forma de analizar la composición corporal por medio de la oposición o resistencia generada por los diferentes tejidos del cuerpo humano (capas concéntricas de grasa, músculo y hueso) cuando una corriente eléctrica no dañina pasa a través de ellos (Kyle et al., 2004).

Este equipo mide la impedancia con la técnica de electrodos tetra polar dando un valor de la composición corporal más preciso. Los electrodos están diseñados por separado, en los mangos y en la plataforma, lo que hace que el sujeto los toque de manera sencilla y correcta, permitiendo una mayor precisión, exactitud y reproducibilidad de los valores analizados. En este equipo se colocan 8 electrodos

para tocar todos los lugares de medición y así medir la impedancia con un método tetra polar con solamente 4 electrodos posicionados en esta medición cuando los otros cuatro están apagados. Esto se repetirá hasta que todas las mediciones estén terminadas (LaForgia, 2009).

Por ser un procedimiento de fácil aplicación, económico y no invasivo; la antropometría ha sido utilizada ampliamente en los fines de estimación del estado nutricional tanto desde un punto de vista clínico como epidemiológico (Santos, 2011).

Para asegurar resultados óptimos se indican las siguientes recomendaciones:

- Realizar en estado ayuno.
- Inicie la medición de 3 a 4 horas después de haber ingerido alimentos.
- Evite el consumo de bebidas que funcionen como diuréticos.
- Beber dos tazas de agua dos horas antes de la medición.
- No practicar ejercicio intenso doce horas antes de la evaluación.
- Uso de ropa ligera.
- Los sujetos deberán ser medidos después de permanecer 5 minutos de pie.
- Limpiar el sitio de medición y los electrodos entre cada medición.

Una vez dadas las indicaciones anteriores y para dar inicio a la medición el analista ingresa manualmente edad, género y medidas como altura, cintura y cadera del paciente.

7.2 ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA

Los inmunoensayos o test inmunológicos son pruebas de laboratorio que usan complejos de anticuerpo y antígeno como medio para generar un resultado perceptible, también son llamados como inmuno-complejos. “Inmuno” se refiere a una respuesta inmunológica que hace que el cuerpo genere anticuerpo, y “ensayo” se refiere a la prueba (Salgado, Navarrete y Martín, 2004).

Los inmunoensayos se diferencian de otros tipos de pruebas de laboratorio, como las pruebas colorimétricas, ya que usan inmunocomplejos para generar una señal que pueda medirse. En oposición, la mayoría de las pruebas de rutina de química clínica utilizan reacciones químicas entre el reactivo (solución de sustancias químicas y otros agentes) y la muestra del paciente para generar un resultado de la prueba (Immunochemistry diagnostics, s.f.).

La electroquimioluminiscencia (ECLIA) es un test donde el anticuerpo utilizado recubre unas partículas imantadas, tras la formación del complejo antígeno-anticuerpo, se fijan a un electrodo por magnetismo. Dicho anticuerpo esta conjugado con un marcador (derivado de rutenio) capaz de emitir fotones cuando se aplica una pequeña diferencia de potencial sobre el electrodo, la energía lumínica es detectada por un fotomultiplicador. En este caso, el antígeno se refiere a un analito que se desea medir, especialmente hormonas séricas (ROCHE, 2017).

En la tabla 9 se muestran algunas pruebas de laboratorio que utilizan el método de ECLIA para su determinación.

Tabla 9. Pruebas de laboratorio que utilizan el método electroquimioluminiscencia.

Test	Pruebas de laboratorio
Tiroideos	Hormona estimulante de la tiroides (TSH) Triyodotironina (T3) Tiroxina (T4) Tiroglobulina (Tg)
Fertilidad	FSH LH Prolactina E2 Testosterona Progesterona
Cardiacos	Creatina quinasa-MB (CK-MB) Mioglobina
Oncológicos	Antígeno prostático específico (PSA) Antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9)
Anemia	Ferritina Vitamina B12 Folato
Diabetes	Insulina Péptido C
Metabolismo óseo	Vitamina D PTH

7.2.1 DETERMINACIÓN DE FSH

La FSH junto con la LH pertenecen a la familia de las gonadotropinas. Ambas hormonas regulan y estimulan de manera sinérgica el crecimiento y función de las gónadas (ovarios y testículos). Es una glucoproteína que consta de dos subunidades (las cadenas α y β). Su peso molecular aproximado es de 32,000 Dalton (Brandan, 2011).

En las mujeres las gonadotropinas actúan dentro del eje hipotálamo-hipófisis-ovario regulando el ciclo de la menstruación femenina. En los ovarios FSH y LH estimulan

el crecimiento y maduración del folículo, y con ello, la biosíntesis de estrógenos en los folículos (Brandan, 2011).

7.2.1.1 Principio del test

Técnica de sándwich con una duración de 18 minutos.

- 1ª incubación: Se coloca la muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-FSH y un anticuerpo monoclonal anti-FSH marcado con quelato de rutenio para formar un complejo sándwich.

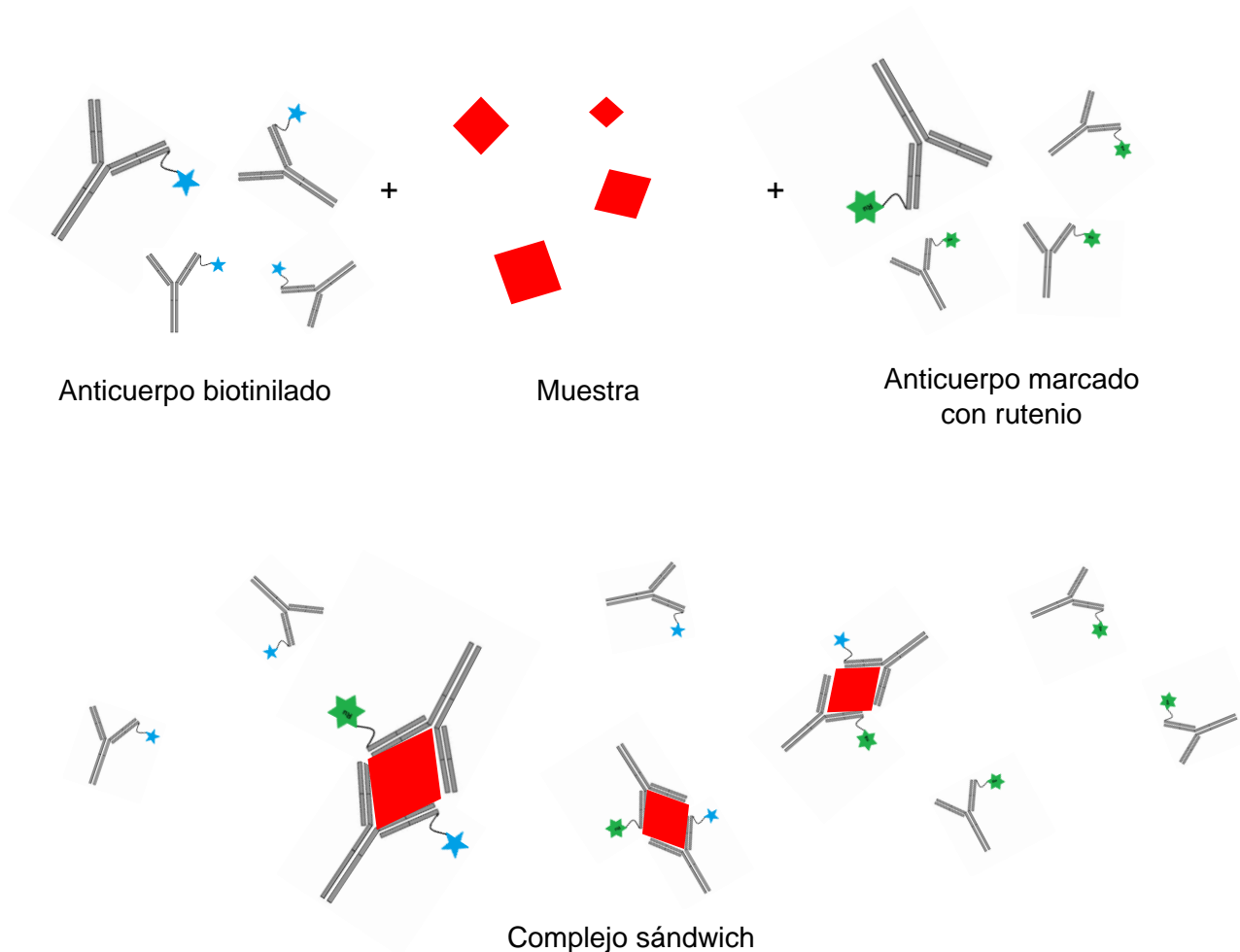


Figura 23. Primera incubación en la técnica de Electroquimioluminiscencia.

- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a dichas partículas por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

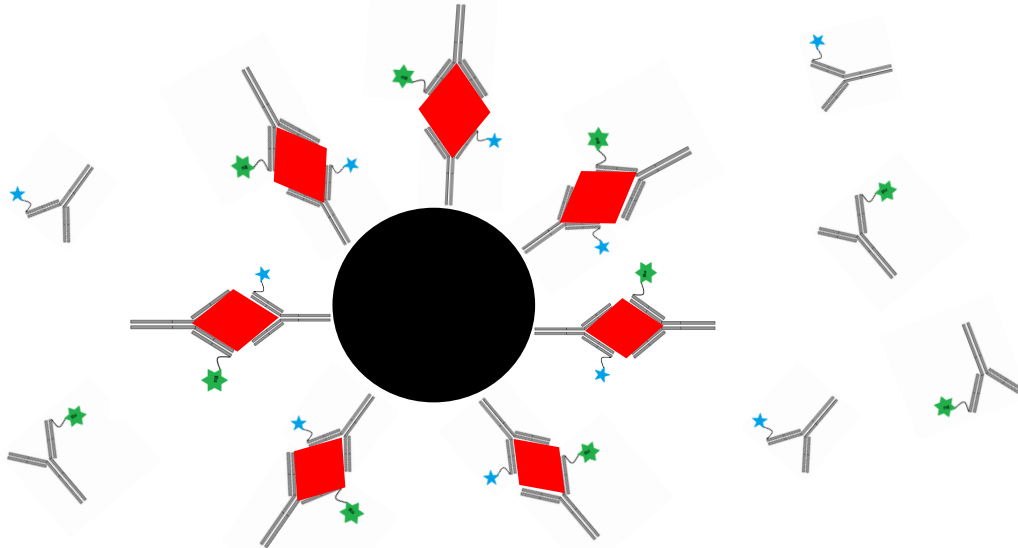


Figura 24. Segunda incubación en la técnica de Electroquimioluminiscencia.

- La mezcla de reacción es trasladada a la celda donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente. Al aplicar corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

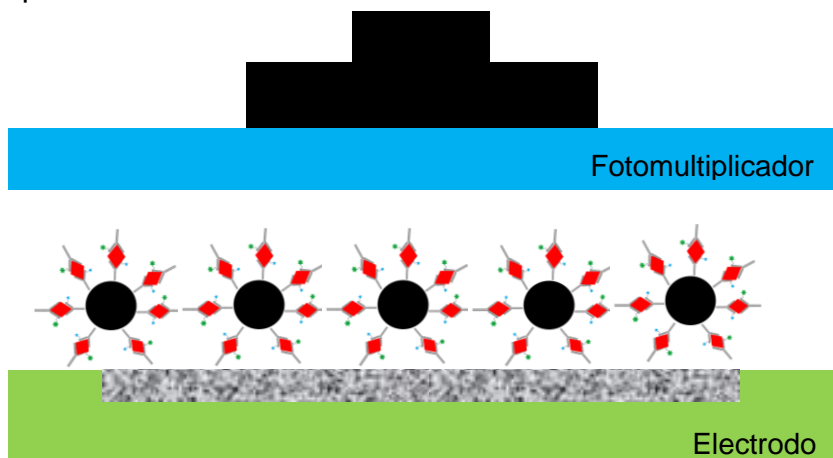


Figura 25. Celda de reacción de la técnica de Electroquimioluminiscencia.

- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración.

Para la determinación de Vitamina D y PTH se usó la metodología antes mencionada.

7.3 ESPECTROFOTOMETRÍA

La espectrofotometría UV-visible es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa en la relación que existe entre la absorción de luz por parte de un compuesto y su concentración. En las regiones visibles y ultravioleta del espectro electromagnético, la muestra es generalmente disuelta para formar una solución. Para hacer este tipo de medidas se emplea un espectrofotómetro, en el que se puede seleccionar la longitud de onda de luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma (Díaz et al., s.f.).

En espectrofotometría el término luz no sólo se aplica a la forma visible de radiación electromagnética, sino también a las formas UV (ultravioleta) e IR (infrarrojo), que son invisibles. En espectrofotometría de absorbancia se utilizan regiones del ultravioleta (195-400 nm) y el visible (400-780 nm) (Díaz et al., s.f.).

7.3.1 DETERMINACIÓN DE CALCIO

El elemento calcio es el mineral más abundante en el organismo, con aproximadamente un 99% en los huesos, fundamentalmente en su forma de hidroxapatita. El calcio restante se encuentra distribuido entre varios tejidos y líquidos extracelulares en los que desempeña un papel central en numerosos procesos de sustancial importancia para la vida. Más allá de su función relacionada con el esqueleto, el calcio también está implicado en la coagulación sanguínea, la conducción neuromuscular, la excitabilidad del músculo esquelético y cardíaco, la activación enzimática y en preservar la integridad y permeabilidad de la membrana celular (Fernández et al., 2011).

7.3.1.1 Principio del test

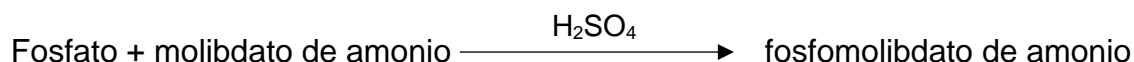
El calcio reacciona con la o-cresolftaleín complexona (o-CPC) a pH alcalino, dando un complejo de color magenta que se mide en el espectrofotómetro a 570 nm. La cantidad de complejo formado, y con ello la intensidad del color desarrollado en la mezcla de reacción, es proporcional a la cantidad de calcio en la muestra (ROCHE, 2017).

7.3.2 DETERMINACIÓN DE FÓSFORO

El fósforo se encuentra en el organismo formando parte de compuestos orgánicos (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos) o como fosfatos inorgánicos, cumpliendo diversas funciones (transporte de energía, estructura de los tejidos, manteniendo el pH de los líquidos corporales). El tejido óseo y muscular lo contienen como constituyente esencial y es notable su participación en la composición del tejido nervioso (Brown, 2009).

7.3.2.1 Principio del test

En presencia de ácido sulfúrico, el fosfato inorgánico forma un complejo de fosfomolibdato de amonio con el molibdato de amonio que se expresa con la fórmula $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$ (ROCHE, 2017).



La concentración de fosfomolibdato de amonio formado es directamente proporcional a la concentración de fosfato inorgánico y se mide en el espectrofotómetro a 340 nm.

8. JUSTIFICACIÓN

La investigación clínica ha puesto de manifiesto en estudios poblacionales la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en todo el mundo, por lo que es considerada actualmente como un problema de salud pública. Sin embargo, dicha condición sigue siendo subdiagnosticada y sin recibir tratamiento, razón por la cual ha aumentado la necesidad de contar con reportes poblacionales e investigaciones sobre el impacto en la población y las consecuencias que puede provocar los niveles inadecuados de dicha vitamina.

La influencia de hipovitaminosis D en la mujer menopáusica constituye un tema de gran interés por su implicación en el metabolismo fosfocálcico y su relación con el desarrollo de fracturas osteoporóticas, de ahí la importancia de conocer su asociación con los cambios en el metabolismo fosfocálcico. Además de conocer su asociación con la composición corporal, debido a que algunos ensayos de adiposidad y sobrepeso se han asociado positivamente a niveles inadecuados de vitamina D, razón por la cual actualmente la obesidad se encuentra catalogada como posible causa del déficit. En México se han realizado muy pocas investigaciones sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D y siguen siendo escasos los reportes a nivel mundial sobre la hipovitaminosis D en mujeres menopáusicas.

De tal manera que los resultados que se obtengan en este estudio contribuirán al conocimiento e importancia de la prevención, tratamiento y seguimiento de las pacientes con la finalidad de evitar las consecuencias potenciales sobre la salud ósea.

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el estatus de vitamina D en un grupo de pacientes menopaúsicas mediante su medición en sangre por electroquimioluminiscencia para conocer la prevalencia de hipovitaminosis D en este grupo.

9.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar la relación entre los niveles de vitamina D con calcio, fósforo y PTH séricos.
- Analizar si las concentraciones de vitamina D mantienen una relación con datos antropométricos indicadores de obesidad.

10. HIPOTESIS

En las mujeres menopaúsicas el grado de obesidad se verá relacionado con niveles bajos de vitamina D, por lo tanto, presentarán concentraciones bajas de calcio, fósforo y altas de PTH.

11. MATERIAL, MÉTODOS Y DISEÑO

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal en las pacientes mayores de 40 años que acudieron de febrero a agosto del año 2018 al Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La selección de la muestra fue de tipo intencional y estuvo conformada por mujeres aparentemente en la menopausia que acudieron generalmente a atención de problemas relacionados con el síndrome climatérico.

11.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres en etapa de menopausia de 40 a 59 años de edad.

Que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con antecedentes de tratamientos de reemplazo hormonal.

Pacientes en menopausia por histerectomía.

11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que firmen el consentimiento informado y posteriormente deseen retirarse voluntariamente.

11.4 EVALUACIÓN CLÍNICA

El criterio de valoración de los síntomas clínicos se realizó con la escala de Greene, que valora seis componentes: psicológico, ansiedad, depresión, somático, vasomotor y sexual; que otorga una puntuación global ponderada que cuantifica la existencia e intensidad de los síntomas climatéricos. Esta escala se aplicó en cada paciente en su primera entrevista complementada con su historia clínica general, con la que se daba inicio al seguimiento del estudio y para su posterior cita.

11.5 ANÁLISIS ANTROPOMÉTRICO

Se realizó mediante un analizador de composición corporal por método de bioimpedancia, modelo ioi 353 marca JAWON.

11.6 PRUEBAS DE LABORATORIO

Continuando con la consulta se realizó a cada paciente una toma de muestra de sangre mediante venopunción para su posterior análisis en el laboratorio, donde se llevó a cabo la determinación cuantitativa de diversos analitos como: Hormona Foliculoestimulante (FSH), Hormona Paratiroides (PTH), 25-hidroxivitamina D, calcio y fósforo.

Se utilizaron equipos automatizados para la determinación de cada analito por método de electroquimioluminiscencia con equipo Cobas e 601 de la marca Roche (FSH, 25-hidroxivitamina D y PTH) y espectrofotometría con equipo Cobas c 501/502 de la marca Roche (calcio y fósforo).

11.7 ASPECTOS ÉTICOS

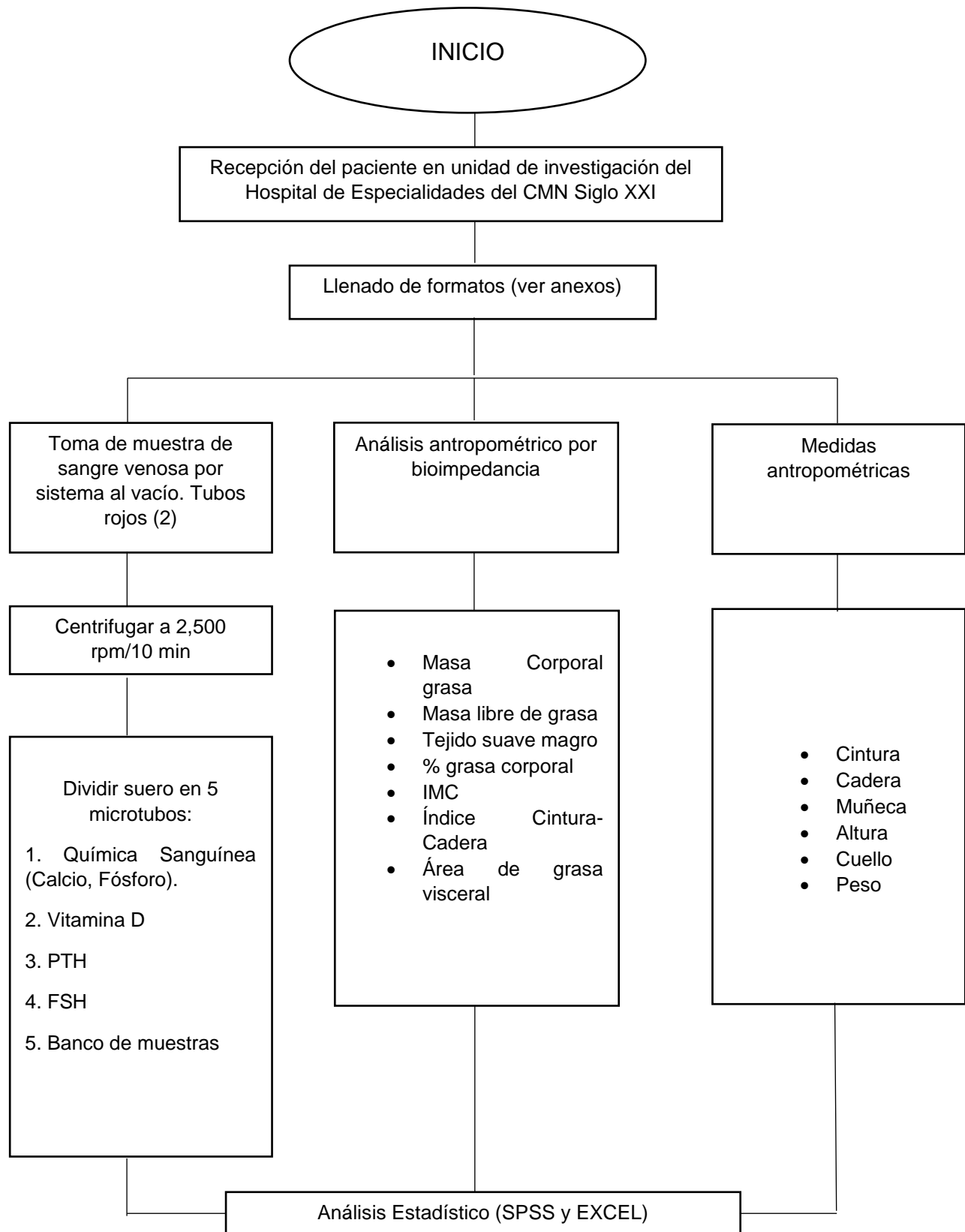
Se realizó una carta de consentimiento informado al paciente, sobre el tipo de muestras que se le tomarán, y la naturaleza del proyecto que se realizará con ellas, así como también el impacto en la obtención de datos con esta investigación. En dicha carta también se pidió la firma del paciente con carácter voluntario, se le informará de la ausencia de beneficios económicos o de algún otro tipo por participar en este protocolo, se informaron los nombres de los investigadores responsables, así como también la ausencia de riesgos para su salud y la naturaleza confidencial de sus datos.

11.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una recopilación de datos usando el programa Excel.

Las correlaciones de Pearson se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.

11.9 DIAGRAMA METODOLÓGICO



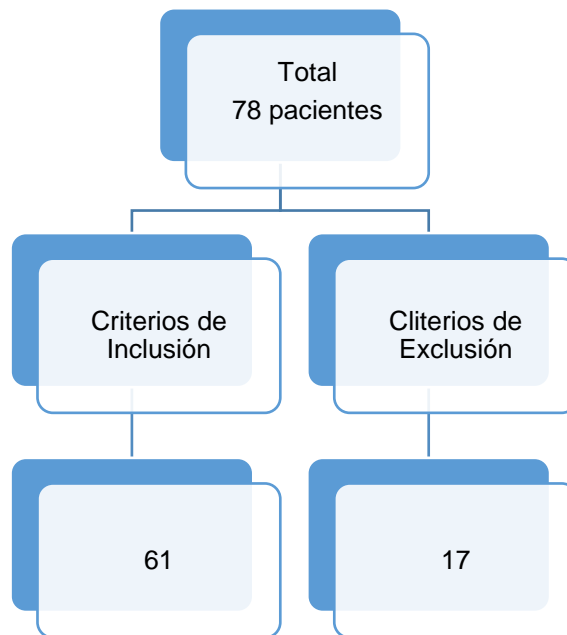
12. RESULTADOS

POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA

Se concentraron un total de 78 pacientes que acudieron en el período de febrero a agosto del 2018 de las cuales, 17 fueron eliminadas por criterios de exclusión y eliminación resultando un total de 61 pacientes.

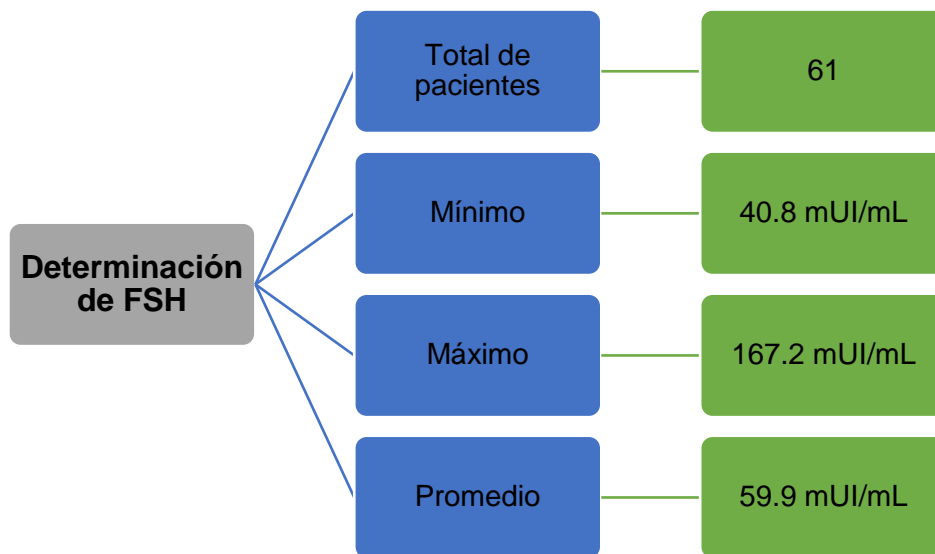
Total de pacientes en menopausia incluidas

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. CDMX.



Fuente: Base de datos del estudio

Se registraron 61 pacientes las cuales cursaban con menopausia confirmada en base a las determinaciones de FSH > 40 mUI/mL, además no tenían antecedentes de tratamientos previos con estrógenos.



Fuente: Base de datos del estudio

El grupo de pacientes se encontraba entre 40 y 59 años de edad, el valor de la media fue de 51 años. Del total de la población estudiada y valorando el estatus de vitamina D (niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃), se encontró que el 11.5% (n=7) tiene valores dentro de parámetros normales, el 47.5% (n=29) se encuentran insuficientes, el 39.4% (n=24) tienen deficiencia y 1.6% (n=1) se encuentran en una condición de deficiencia severa. Tomando en cuenta esto, se constataron concentraciones de vitamina D inferior a 30 ng/mL (hipovitaminosis D) en 54 (88.5%) de las 61 pacientes (Tabla 10 y Figura 26).

Tabla 10. Estatus de vitamina D del grupo de estudio basados en los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ (Holick, 2007).

Estatus de vitamina D	Niveles de 25-OH Vitamina D (ng/mL)	Porcentaje (%)	No. de pacientes	Porcentaje de pacientes acumulado (%)	No. de pacientes acumulado
Deficiencia severa	0 - 10	1.6	1	1.6	1
Deficiencia	10 - 20	39.4	24	41	25
Insuficiencia	20 - 30	47.5	29	88.5	54
Adecuado	30 - 150	11.5	7	100	61
Tóxico	> 150	0.0	0	100	61
TOTAL		100	61	100	61

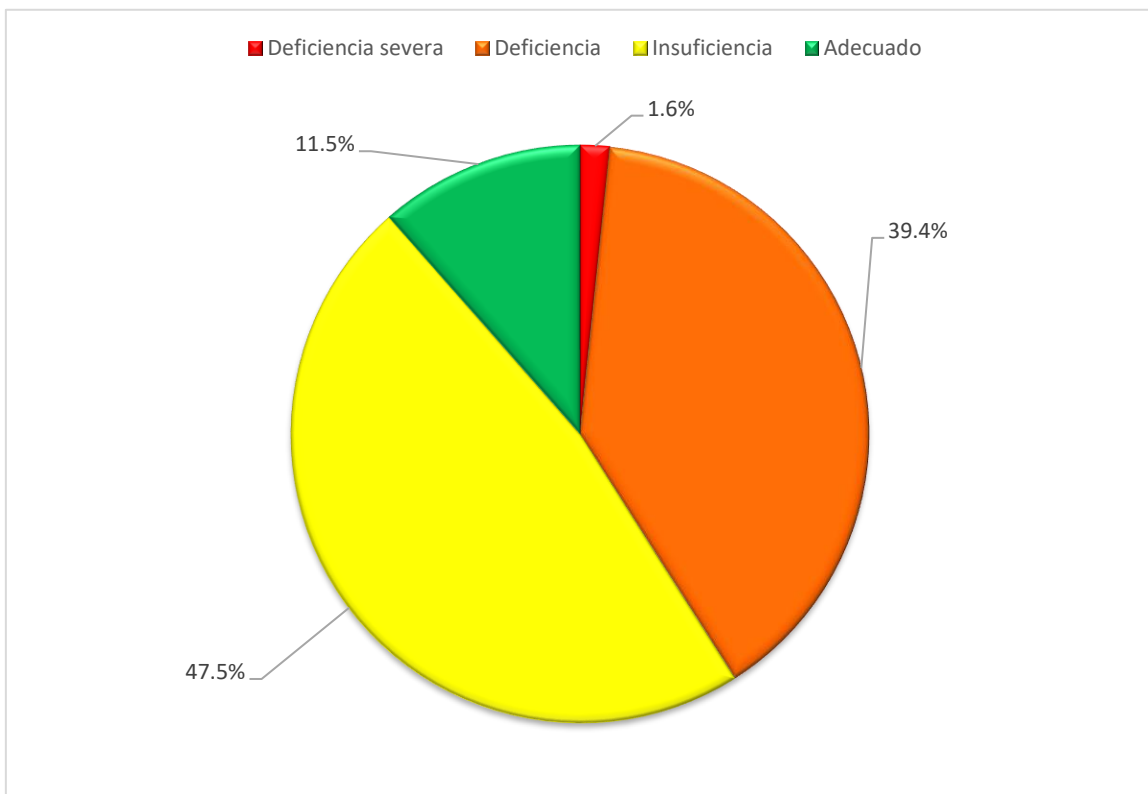


Figura 26. Estatus de vitamina D del grupo de estudio basados en los niveles de 25-hidroxivitamina D₃. La determinación cuantitativa de 25-hidroxivitamina D₃ de las pacientes nos permitió agruparlas de acuerdo a sus niveles de vitamina D.

La media del valor de la 25-hidroxivitamina D₃ fue de 21.91 ± 6.55 ng/mL, los demás valores de los parámetros de laboratorio relacionados registrados se observan en la tabla 11.

Tabla 11. Concentraciones de los parámetros de laboratorio analizados.						
Analitos	Núm.	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar.	Valor de Referencia
Vit D (ng/mL)	61	5.51	43.4	21.91	6.55	30 - 80 ng/mL
Calcio (mg/dL)	61	8.5	10.7	9.45	0.48	8.5 - 10.5 mg/dL
Fósforo (mg/dL)	61	3.0	5.5	4.44	0.52	2.5 - 5.0 mg/dL
PTH (pg/mL)	61	11.7	119.8	69.96	20.03	10 - 55 pg/mL

En el análisis, no se observó correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D en relación con el calcio (P=0.36) y con el fósforo (P=0.74). Sin embargo, si se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D y las concentraciones de PTH (P=0.032) (Figura 27).

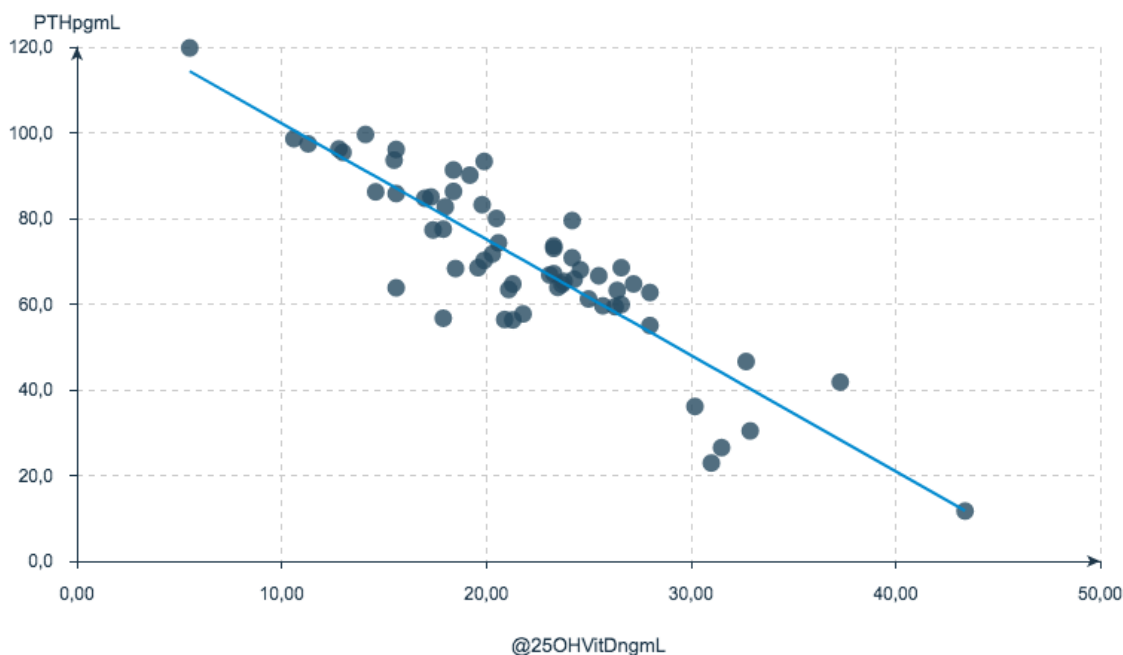


Figura 27. Correlación entre las concentraciones de vitamina D y PTH.
Gráfica obtenida como resultado de la correlación entre las concentraciones de Vitamina D y PTH.

Índice de Masa Corporal: Una vez conocido el peso (kg) y estatura (m) de las pacientes se pudo conocer su IMC y agruparlas con respecto a los valores obtenidos en esta variable. Podemos observar que el 17% de la población se encuentran en peso óptimo (n=10), mientras que el 57% tienen sobrepeso (n=35) y el 26% restante tienen obesidad (n=16) como se señala en la Tabla 12.

Tabla 12. Clasificación de peso normal, sobrepeso y obesidad según IMC (OMS, 2011).			
Composición corporal	IMC	No. de pacientes	Porcentaje (%)
Bajo peso	Menos de 18.5	0	0.0
Normal	18.5 - 24.9	10	17
Sobrepeso	25.0 - 29.9	35	57
Obesidad	Más de 30.0	16	26
	Total	61	100

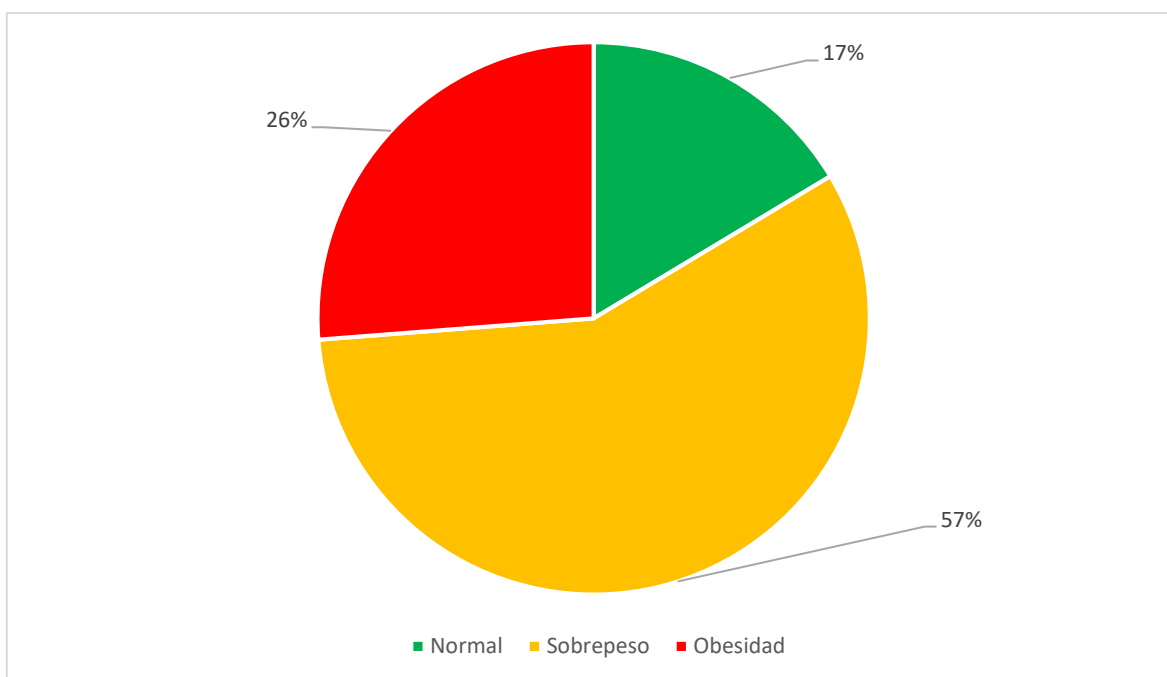


Figura 28. Porcentaje de pacientes de acuerdo a su composición corporal. La determinación de IMC de las pacientes nos permitió agruparlas de acuerdo a su composición corporal.

Fuente: Base de datos del estudio.

Porcentaje de grasa corporal: Se agruparon las pacientes de acuerdo con el porcentaje de grasa corporal, donde se observó que ninguna paciente se ubica en un rango de porcentaje de grasa corporal baja ni normal, el 27.9% se encuentran en sobrepeso (n=17), el 41% en obesidad (n=25) y el 31.1% restante se ubica en obesidad severa (n=19) como se detalla en la tabla 13.

Tabla 13. Interpretación de valores de porcentaje de grasa corporal.			
	Porcentaje de grasa corporal (%)	No. de pacientes	Porcentaje (%)
Baja grasa	Menos de 20	0	0
Normal	20.0 – 30.0	0	0
Sobrepeso	30.0 – 35.0	17	27.9
Obesidad	35.0 – 40.0	25	41
Obesidad severa	Más de 40.0	19	31.1
	Total	61	100

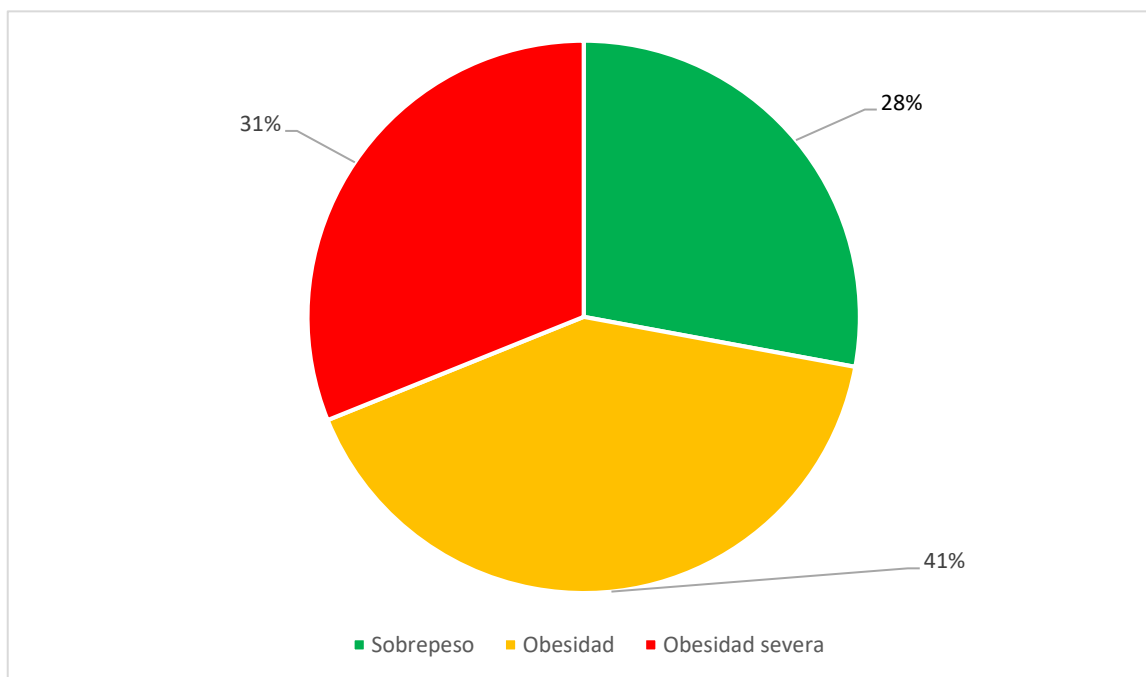


Figura 29. Porcentaje de pacientes de acuerdo al porcentaje de grasa corporal.

Fuente: Base de datos del estudio.

Área de grasa visceral: Todas las pacientes se encuentran por arriba del rango óptimo ($> 80 \text{ cm}^2$) como se observa en la tabla 14.

Tabla 14. Interpretación de valores área de grasa visceral.			
Área de grasa abdominal		No. de pacientes	Porcentaje (%)
Rango óptimo	40 a 80 cm^2	0	0
Obesidad Visceral	$> 80 \text{ cm}^2$	61	100
Total		61	100

Fuente: Base de datos del estudio.

Tomando en cuenta estos 3 datos antropométricos indicadores de obesidad, el análisis no encontró correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D en relación con el IMC ($P=0.116$), porcentaje de grasa corporal ($P=0.076$) y área de grasa visceral ($P=0.090$). En varias investigaciones documentadas de obesidad y la adiposidad corporal se han asociado positivamente con la deficiencia de vitamina D, lo cual no se ha observado en este trabajo.

13. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este trabajo se diseñó tras tener constancia de algunos estudios en los que se ha visto la elevada prevalencia de hipovitaminosis D que existe en la población en general. Se estima que alrededor del 75% de la población mundial presenta niveles bajos de vitamina D, condición que resulta alarmante, en vista de que se ha comprobado desde el punto de vista científico, las diversas funciones y propiedades fisiológicas, más allá de los beneficios reconocibles en el metabolismo óseo y salud de los huesos (Quesada, 2008).

Es importante destacar que, si bien existe un indicador bioquímico común (25-hidroxitamina D₃) para medir el estatus de la vitamina D, existen diferentes puntos de corte sobre los niveles séricos que definan la hipovitaminosis D (Pettifor, 2014). En este trabajo se ha considerado agrupar a las pacientes utilizando los criterios de Holick, quien sugiere valores por debajo de 10 ng/mL indican deficiencia severa, entre 10 ng/mL y 20 ng/mL denotan deficiencia, entre 20 ng/mL y 30 ng/mL insuficiencia y los adecuados son aquellos mayores a 30 ng/mL hasta los límites de intoxicación, que se consideran por encima de 150 ng/mL (Holick, 2007).

Como se observa en la tabla 10 de resultados, la prevalencia de la deficiencia de vitamina D encontrada fue de 41%, de insuficiencia 47.5% y suficiencia corresponde a tan solo el 11.5% de la población estudiada, para fines prácticos consideramos que el 88.5% de las pacientes presentan hipovitaminosis D (niveles menores a 30 ng/mL). Estos resultados obtenidos muestran que este déficit de 25-hidroxitamina D₃ es parecido al de otros estudios realizados sobre la población general en distintas partes del mundo (Lips et al., 2006).

El papel de la vitamina D es esencial en los procesos de absorción intestinal de calcio y fósforo, que sin adecuada cantidad de esta hormona sólo se absorbe el 10% al 15% del calcio y el 60% de fósforo ingeridos en la dieta. Mientras que en personas que presentan concentraciones mayores a 30 ng/mL de 25-dihidroxitamina D₃ se incrementa la eficiencia de la absorción de calcio intestinal en aproximadamente 30% a 80%, y la absorción de fósforo en cerca del 80%.

Actualmente está demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a la pérdida ósea acentuada, lo que conduce a la osteoporosis y a un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas (Horst-Sikorska et al., 2013).

Las pacientes incluidas en este proyecto de investigación cursaron con menopausia confirmada hormonalmente, es decir, presentan una deficiencia de estrógenos que les provoca una pérdida de hueso involuntaria por los mecanismos alterados en la remodelación ósea (mayor actividad osteoclástica), y si aunado a esta condición agregamos que el 88.5% (54 mujeres) de las pacientes presentan niveles inadecuados de 25-hidroxivitamina D₃ (<30 ng/mL), el calcio y fósforo de la dieta no se absorben de manera adecuada, por lo tanto, la pérdida de hueso se incrementa y las consecuencias que esto conlleva tendrán gran impacto en la salud ósea (Heaney y Weaver, 2003).

Tomando en cuenta dicho papel de la vitamina D, se analizó la correlación existente entre la concentración de la vitamina D y estos nutrientes séricos, sin embargo, no se observó una correlación estadísticamente significativa, esto se explica porque las concentraciones de estos nutrientes minerales están influidas principalmente por las acciones fisiológicas de PTH. Como se observa en la tabla 11 de los resultados, aunque la mayoría de las pacientes tenían niveles inadecuados de vitamina D, las concentraciones de calcio y fósforo plasmáticas no varían con respecto a su valor de referencia. Aunque el efecto más relevante de la vitamina D es la absorción intestinal de calcio y fósforo, la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D₃ no es útil para predecir sus niveles sanguíneos (Sherwood, 2011). De tal manera que, el nivel de 25-hidroxivitamina D₃ por debajo del límite inferior deseable, no se ve reflejado en una variación de estos dos iones séricos. Además, el metabolismo fosfocálcico, es decir, las diferentes mecanismos y controles de regulación de la PTH sobre calcio y fósforo, consigue amortiguar los cambios en los niveles de vitamina D, de tal manera que no se vea perturbada la homeostasis del sistema (Spivacow, 2014).

En relación al análisis de correlación entre las concentraciones de vitamina D y PTH, si se observó una correlación negativa estadísticamente significativa ($P=0.032$),

estos resultados concuerdan con estudios como el de Aquino et al., en que se obtuvieron datos similares en una población en Paraguay (Aquino et al., 2013). Por lo tanto, las mediciones séricas de PTH podrían ser de utilidad para monitorizar los valores de vitamina D en suero (Boucher, 2012). Los niveles de PTH se incrementan, tal y como se observa en nuestros resultados, en respuesta a la deficiencia de vitamina D, e incluso superaron el valor de referencia en casi la totalidad de las pacientes como se observa en la tabla 11 de resultados. Dicho hallazgo responde a una posible presencia de hiperparatiroidismo secundario asociado a niveles de vitamina D inferiores a lo deseable (>30 ng/mL) en concordancia con otras publicaciones en las que se ha reportado hiperparatiroidismo secundario en sujetos con cifras de vitamina D menores a las adecuadas (Prener et al., 2017). Ante esta situación es importante normalizar los niveles de vitamina D, ya que al corregirse las concentraciones de vitamina D, y por consecuencia las de calcio, se reprime la síntesis y liberación de PTH. Tomando en cuenta que la acción principal de la hormona paratiroidea es promover el incremento de resorción del hueso para obtener calcio y fósforo (mismos que no se absorben correctamente a causa de la hipovitaminosis D), la PTH ya no tendrá que sacrificar la integridad de los huesos para solventar los requerimientos fosfocálcicos en el organismo. Es importante mencionar que, la secreción prolongada y excesiva de PTH por meses o años, conduce eventualmente a la formación de cavidades y provoca porosidad en el tejido óseo, generando así huesos débiles y frágiles susceptibles a fracturas (Sherwood, 2011).

En años anteriores se ha reportado que los obesos presentan valores bajos de 25-hidroxivitamina D₃ sérica en comparación con individuos no obesos (Liel et al., 1988). Aunque varias investigaciones han demostrado que los niveles cutáneos de 7-dehidrocolesterol (precursor de la vitamina D₃ y presente en la membrana plasmática de los queratinocitos epidérmicos) son semejantes en sujetos con obesidad como sujetos no obesos (Need et al., 1993), se sospecha que la grasa subcutánea (depósito o reservorio de esta vitamina liposoluble) retiene la vitamina D sintetizada tras la estimulación con fotones de luz UVB, lo que deriva en una menor liberación de vitamina D de la piel hacia la circulación sanguínea, es decir,

baja biodisponibilidad (Slominski et al., 2005). En este estudio determinamos la prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D y su asociación con la obesidad, haciendo uso de algunos datos antropométricos como el IMC o índice de Quetelet, porcentaje de grasa corporal y área de grasa visceral que determinan si un individuo tiene obesidad y son recomendados para la vigilancia y el seguimiento del estado de salud (Gibson, 1990).

Se analizó la correlación existente entre los indicadores de obesidad antes mencionados y la concentración de esta vitamina, no obstante, contrariamente a lo podríamos esperar de acuerdo a las bibliografías antes citadas en el párrafo anterior, no hemos observado una correlación estadísticamente significativa, por lo tanto, dicha hipótesis queda desestimada en nuestro estudio. Posiblemente esto ocurrió porque se propone que la vitamina D puede estar relacionada con la variación en la adiposidad regional y que la limitante del estudio antropométrico es que no proporciona información exacta sobre la distribución del tejido graso en los diferentes compartimientos del cuerpo (Loya-López, 2011). Por ejemplo, en el estudio de Cheng, se encontró una asociación inversa de 25-hidroxivitamina D₃ con la adiposidad subcutánea, y especialmente la visceral, aún entre individuos delgados; la evaluación se realizó mediante tomografía axial computarizada (TAC) (Cheng et al., 2010).

La tomografía axial computarizada es un examen que permite evaluar secciones del cuerpo proporcionando imágenes nítidas que permiten distinguir los diferentes tejidos, por lo tanto, permite realizar una caracterización confiable y precisa de los volúmenes de tejido adiposo subcutáneo y visceral. En esta investigación la medición de la grasa corporal mediante TAC no pudo emplearse a causa de su elevado costo (Cheng et al., 2010).

Aunque en varios estudios se ha asociado la hipovitaminosis D con la cantidad de tejido adiposo, actualmente se desconocen los mecanismos por los cuales la adiposidad podría promover la deficiencia de vitamina D, por lo que se requieren más investigaciones científicas para en un futuro poder caracterizar los mecanismos bioquímicos involucrados en los diferentes tipos de tejido adiposo y explicar cómo

éstos contribuyen a las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃ en individuos con sobrepeso y obesidad (Loya-Lopez, 2011; Cheng et al., 2010).

La deficiencia de vitamina D puede ser una consecuencia de la obesidad a través de mecanismos aún no descritos. Sin embargo, algunos autores también han postulado que la obesidad se asocia con una disminución de la exposición a la luz solar, debido a una menor actividad física en espacios abiertos o hábitos de vestimenta que limitan la síntesis cutánea (Wortsman et al., 2000). Por lo tanto, esta sería otra línea de investigación futura que ayude a responder las cuestiones que se deriven de este tema.

Son muchos los factores que podrían contribuir a la prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D a nivel mundial, aún en países que no están en latitudes extremas y que no se ven usualmente afectadas por intensos y prolongados inviernos como en el caso de México. Un estilo de vida consistente en pasar más horas en espacios cerrados, la realización de actividades en sitios techados, el uso de protectores solares, la contaminación, las escasas fuentes alimentarias de vitamina D y evitar la exposición a luz solar se encontrarían entre sus posibles causas (ENSANUT, 2012). Los temores de lesiones cutáneas por el sol, como el melanoma (cáncer de piel), han llevado a evitar la exposición a la luz solar, en este sentido particularmente útil sería la suplementación con vitamina D en mujeres menopaúsicas, hoy en día hay gran controversia acerca de las recomendaciones de la ingesta adecuada de vitamina D, pero especialmente la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos recomienda que para muchos pacientes adultos, el consumo de 1,500 a 2,000 UI/día de vitamina D es necesaria para mantener la 25-hidroxivitamina D₃ por encima de los 30 ng/mL (niveles adecuados) (Heaney, 2008).

Dada la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en mujeres menopaúsicas, en ellas a pesar del suplemento recomendado, dependiendo del grado de deficiencia pueden requerir dosis mayores de vitamina D para mantener niveles normales de 25-hidroxivitamina D₃, lo ideal es determinarse los niveles circulantes vitamina D mediante pruebas de laboratorio (concentraciones séricas de

25-hidroxivitamina D₃, concentraciones de PTH y determinación del estado mineral óseo). Si se inicia un suplemento con vitamina D, los niveles séricos deben monitorizarse cada 3 meses hasta que se alcancen los niveles adecuados (Ross et al., 2011).

Por otro lado, es importante tomar en cuenta el método utilizado para la cuantificación de 25-hidroxivitamina D₃, al comparar resultados con otras poblaciones, pues la variabilidad y precisión de los métodos no se mantiene constante, por lo tanto, sería correcto analizar y tomar acciones en cuanto a la estandarización internacional sobre la determinación de vitamina D en suero. Actualmente, el CDC Atlanta (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) ya coordina una iniciativa sobre este tema, donde el Instituto Nacional de Salud Pública con sede en Cuernavaca, Morelos, forma parte de dicho proyecto. En este sentido, en un futuro se contará con determinaciones de vitamina D en suero que puedan tener una mejor comparabilidad a nivel mundial (Millen y Bodnar, 2014).

La medición de 25-hidroxivitamina D₃ sigue siendo la estimación más válida para determinar el estado de vitamina D en humanos, sin embargo, dicha medición no está exenta de limitaciones cuando se utiliza en investigaciones asentadas en la población, por ejemplo:

- La medición inicial de 25-hidroxivitamina D₃ no refleja con precisión el estado de vitamina D de una persona en el transcurso del año, es bien sabido que su concentración varía según la estación. Razón por la cual el análisis de 25-hidroxivitamina D₃ sérica debe ajustarse para la temporada de extracción de sangre.
- Debido a que se siguen debatiendo los límites séricos para definir a hipovitaminosis D, se necesita explorar aún más sobre los múltiples límites de niveles 25-hidroxivitamina D₃ con respecto a las enfermedades asociadas, además de relacionar estas mediciones con indicadores funcionales como la PTH sérica.
- Puede ser fundamental considerar las concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃ en el contexto del genotipo. Aún no está claro si las variaciones genéticas

en las proteínas involucradas en el metabolismo de la vitamina determinan parcialmente su estado en el organismo.

Claro está que, necesitamos comprender mejor la variación intraindividual en cuanto a las concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃, puesto que estas limitaciones en su medición deben considerarse en cada población. Esto nos permitirá hacer recomendaciones más informadas a la sociedad sobre los requisitos para la ingesta de vitamina D y la exposición solar para optimizar los beneficios sobre la salud (Millen y Bodnar, 2014).

Finalmente, las evidencias actuales indican que las funciones de la vitamina D en el cuerpo humano van más allá del metabolismo de calcio y fósforo, incluyendo acciones tales como la producción de insulina, regulación de la presión arterial, el control de infecciones, de enfermedades autoinmunes, crecimiento y diferenciación celular, entre otras. Muchas de estas acciones pudieran verse afectadas por los niveles inadecuados de vitamina D, de manera que se reflejaría en consecuencias para la salud de niños, adolescentes y adultos que tendrían gran peso en la salud poblacional (Holick, 2010).

14. CONCLUSIONES

Hemos encontrado una prevalencia elevada de mujeres menopáusicas con niveles inadecuados de vitamina D, lo cual demuestra que la hipovitaminosis D no ha sido superada en nuestro país.

Se determinó que no existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D con calcio y fósforo séricos, sin embargo, si se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa con los niveles PTH, por lo tanto, los valores de PTH podrían ayudar a predecir las concentraciones de vitamina D.

Se estableció que los niveles séricos de vitamina D no mantienen una correlación estadísticamente significativa con datos antropométricos indicadores de obesidad utilizados: IMC, porcentaje de grasa corporal y área de grasa visceral, de tal manera que estos indicadores no serían útiles para monitorizar los niveles de vitamina D.

Finalmente, la deficiencia de vitamina D es una situación más frecuente de lo que se piensa, y por ende urgen acciones a nivel de salud pública, de la comunidad científica y del sector privado con el objetivo de evitar todas las complicaciones que se le asocian, tanto tempranas como tardías. Es importante no olvidar que la exposición a la luz solar es la principal fuente natural de la vitamina, sin embargo, existen riesgos directamente relacionados con la exposición excesiva a la luz solar, por lo tanto, la suplementación y fortificación se pueden considerar como alternativas eficaces y seguras.

Teniendo en cuenta que la esperanza de vida cada vez se alarga más y los beneficios de una concentración adecuada de vitamina D en la salud de nuestros huesos, deberíamos concientizarnos más sobre esta situación. Por todo ello creemos que por lo prevalente y cada vez más frecuente presencia de déficit de vitamina D en la población general deberíamos estar más alerta en su detección, especialmente en poblaciones propensas como las pacientes menopáusicas.

15. PERSPECTIVAS

Los resultados de este trabajo destacan la necesidad de tomar acciones de prevención y tratamiento en la población en general con el objetivo de disminuir la prevalencia del déficit, además de que esta situación debería estar cada vez más presente en la práctica clínica diaria.

Un mejor conocimiento de la amplia variedad de las acciones de la vitamina D es un paso esencial para mejorar la salud, por lo tanto, como profesionales de la salud es importante incursionar en este tema para ampliar y actualizar las evidencias en torno a esta vitamina, y se pueda contar con guías nacionales sobre su ingesta y suplementación, así como de la monitorización de los niveles séricos de vitamina D en poblaciones vulnerables.

Finalmente se propone la realización de investigaciones que esclarezcan dudas sobre las ventajas y desventajas de los rayos solares sobre el organismo, para con ello educar y guiar a la población sobre cómo y bajo que condiciones llevar a cabo una exposición adecuada a la luz solar.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, J., Hewison, M. (2010). *Update in vitamin D*. Journal Clinical Endocrinology Metabolism. USA.
2. Aguilera, J., Garza, P., Sánchez, A. (2015). *Calcio y Vitamina D en la paciente climatérica*. Perinatología y Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología. México. Elsevier. Obtenido de: <https://bit.ly/34JMLd1>. Consulta realizada el 11 de marzo de 2019.
3. Alvarado-García, A. (2015). *Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia*. Rev. Med. Del Instituto Mexicano del Seguro Social. Obtenido de: <https://bit.ly/2I5Kqy8>. Consulta realizada el 10 de enero de 2019.
4. Aquino, A., et. al. (2013). *Déficit de vitamina D en pacientes post-menopáusicas y su relación con el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis*. Paraguay. Obtenido de: <https://cutt.ly/AwD07vp>. Consulta realizada el 11 de enero de 2019.
5. Avila, E. (2007). *Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D*. Rincón del residente. Obtenido de: <https://n9.cl/jy2k>. Consulta realizada el 6 de enero de 2019.
6. Ayala, S. (2017). *Menopausia y terapia hormonal*. Madrid, España. Elsevier. Obtenido de: <https://bit.ly/2LIGLQG>. Consulta realizada el 12 de enero de 2019.
7. Bachmann, G. (2005). *Vasomotor flushes in menopausal women*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. New Jersey. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2D8ietm>. Consulta realizada el 20 de enero de 2019.
8. Binkley, N, Krueger, D, Cowgill, C. (2014). *Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/35Rbe0U>. Consulta realizada el 2 de enero de 2019.
9. Blumel, J. (2006). *Age at menopause in Latin America*. The North American Menopause Society. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2MTN3pO>. Consulta realizada el 16 de enero de 2019.
10. Boucher, B. (2012). *The problems of vitamin d insufficiency in older people*. Aging and Disease. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/33mVgZV>. Consulta realizada el 10 de febrero de 2019.
11. Bouvard, B., et. al. (2011). *Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies*. Joint, bone, spine: review. Francia. Obtenido de: <https://bit.ly/2pTEWIT>. Consulta realizada el 17 de enero de 2019.
12. Brandan, N. (2011). *Hormonas Hipotalámicas e hipofisarias*. Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste. Argentina. Obtenido de: <https://bit.ly/2slpb87>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
13. Brown, T. (2009). *Química, la ciencia central*. 11ª edición. Pearson Educación de México.
14. Canto, T., Polanco. L. (1996). *Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico*. Revista Biomédica. Vol. 7. No. 4. Yucatán, México.
15. Chelala, C., et. al., (2017). *Factores de riesgo y la prevención de la osteoporosis*. Trabajo de revisión. Correo científico médico. Cuba. Obtenido de: <https://bit.ly/2C8EyT8>. Consulta realizada el 16 de febrero de 2019.
16. Cheng, S., et. al. (2010). *Adiposity cardiometabolic risk, and vitamin D status: The Framingham Heart Study*. Diabetes. Pp. 242-248. Obtenido de: <https://bit.ly/2W2B4dG>. Consulta realizada el 16 de febrero de 2019.
17. Christakos, S. (2010). *Vitamin D: metabolism*. Endocrinology Metabolism Clinics North America. Obtenido de: <https://bit.ly/2rjqCTS>. Consulta realizada el 6 de marzo de 2019.

18. Christakos, S., et. al (2016). *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. *Jornal Physiology*. Obtenido de: <https://bit.ly/34c4SrN>. Consulta realizada el 13 de enero de 2019.
19. Cirillo, D. (2005). *Effect of estrogen on gallbladder disease*. Obtenido de: <https://bit.ly/2Yn9LPS>. Consulta realizada el 17 de enero de 2019.
20. Clarke B. (2008). *Normal bone anatomy and physiology*. *Clinical Journal American Society Nephrology*. Vol 3. Obtenido de: <https://bit.ly/2KLdBJY>. Consulta realizada el 19 de marzo de 2019.
21. Delgado-Calle, J. (2013). *Mecanobiología celular molecular del tejido óseo*. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. Scielo. Obtenido de: <https://bit.ly/2QRUPUY>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
22. Dennerstein, L., Guthrie, J., Birkhäuser, M., Sherman, S. (2002). *Symptoms and the menopause*. *International Position Paper on Women's Health and Menopause: A comprehensive Approach*. National Institutes of Health.
23. Díaz, N., et. al. (s.f.). *Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas*. Departamento de bioquímica y biología molecular. Córdoba. Obtenido de: <https://bit.ly/2OmHzG7>. Consulta realizada el 5 de marzo de 2019.
24. Diehl, J., Chiu, M. (2010). *Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status*. *Dermatologic Therapy*. USA. Pp. 48-60. Obtenido de: <https://bit.ly/2OOQM9c>. Consulta realizada el 15 de marzo de 2019.
25. Dusso A., Brown A., Slatopolsky E. (2005). *Vitamin D*. *American Journal of Physiology Renal*. Pp. 289. Obtenido de: <https://bit.ly/2R11zjz>. Consulta realizada el 18 de marzo de 2019.
26. Emo, B. (2015) *Funciones plenamente reconocidas de nutrientes: Vitamina D*. Serie de publicaciones ILSI. Volumen 2. Brasil. Obtenido de: <https://bit.ly/2BOFWN7>. Consulta realizada el 11 de enero de 2019.
27. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2012). México. Obtenido de: <https://bit.ly/33i2TAU>. Consulta realizada el 5 de marzo de 2019.
28. Farreras-Rozman, (2016). *Medicina Interna*. 18ª ed. Elsevier. Obtenido de: <https://n9.cl/0wk0>. Consulta realizada el 6 de enero de 2019.
29. Fernández, A., Sosa, P., Setton, D., et. al. (2011). *Calcio y nutrición*. Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires. Obtenido de: <https://bit.ly/2rpkcD1>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
30. Garland, C. (2006) *Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis*. *American Journal of Public Health*. Vol. 103. Obtenido de: <https://bit.ly/2N3zBjd>. Consulta realizada el 5 de marzo de 2019.
31. Geraldo, A. (2015). *Ergonomía y Antropometría aplicada con criterios ergonómicos en puestos de trabajo en un grupo de trabajadoras del subsector de autopartes en Bogotá, DC*. Colombia. *Revista Republicana*. Pp. 135-150. Obtenido de: <https://bit.ly/2QSTKMH>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
32. Gibson, R. (1990). *Principles of nutritional assessment*. Oxford University Press. New York. USA.
33. Gorham, E., Mohr, S., Garland, F. (2010). *Vitamin D for Cancer Prevention and Survival*. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. Obtenido de: <https://bit.ly/35UxS7F>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
34. Grant, W. (2005). *Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review*. Obtenido de: <https://bit.ly/2BOFWN7>. Consulta realizada el 3 de marzo de 2019.
35. Guyton, A. (2011). *Fisiología Médica*. 12ª ed. España. Pp. 987-1002.

36. Hayes, C., et. al. (2003). *The immunological functions of the vitamin D endocrine system*. Cellular and Molecular Biology. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2XPbJF0>. Consulta realizada el 3 de enero de 2019.
37. Heaney, R. (2008) *Vitamin D in health and disease*. Clinical Journal American Society Nephrology. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2o5DU5n>. Consulta realizada el 16 de enero de 2019.
38. Heaney, R., Weaver, C. (2003). *Review Calcium and vitamin D*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/33pXzvg>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
39. Hewison, M. (2010). *Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme*. 2ª edición. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2MzaWnJ>. Consulta realizada el 3 de enero de 2019.
40. Holick, M. (1995). *Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D*. The American journal of clinical nutrition. Boston. PubMed. Obtenido de: <https://bit.ly/2OYX6Lv>. Consulta realizada el 14 de enero de 2019.
41. Holick, M. (2004). *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences*. American Journal Clinical Nutrition. Obtenido de: <https://bit.ly/2XMawOY>. Consulta realizada el 8 de febrero de 2019.
42. Holick, M. (2007). *Vitamin D deficiency*. The New England Journal of medicine. Londres. Obtenido de: <https://bit.ly/2QRKAA0>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
43. Holick, M. (2010). *Vitamin D: extraskeletal health*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Obtenido de: <https://bit.ly/32rrPWn>. Consulta realizada el 22 de febrero de 2019.
44. Holick, M. et. al. (2011). *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/35yN7TR>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
45. Horst-Sikorska, W., et. al. (2013). *Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. Mol Biol Rep. USA. Pp. 383-390. Obtenido de: <https://bit.ly/33NrfmK>. Consulta realizada el 10 de marzo de 2019.
46. Inmunología diagnóstica (s.f.). *Introducción a los Inmunoensayos*. Obtenido de: <https://bit.ly/2OM3qWr>. Consulta realizada el 15 de febrero de 2019.
47. Kendrick, J., et. al. (2009). *25-Hydroxvitamin D deficiency is independently asociated with cardiovascular disease in the third National Health and Nutrition Examination Survey*. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2pP7ZH4>. Consulta realizada el 12 de marzo de 2019.
48. Kenneth, L. (1995). *La vitamina D y su metabolismo*. 3ª edición. USA.
49. Khaw, K. (2002). *Epidemiology of the menopause*. British Medical Bulletin. Reino Unido. Obtenido de: <https://bit.ly/2OmZRqM>. Consulta realizada el 17 de marzo de 2019.
50. Kochupillai, N. (2008). *The physiology of vitamin D: current concepts*. Indian Journal Medical. Pp. 256-262.
51. Kyle, U., et al. (2004). *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*. Clinical Nutrition. Switzerland. Obtenido de: <https://bit.ly/2DfYnIG>. Consulta realizada el 13 de febrero de 2019.
52. LaForgia, J. (2009). *Body composition: validity of segmental bioelectrical impedance analysis*. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. Vol 17.
53. Liel, Y., et. al. (1988). *Low circulating vitamin D in obesity*. Calcified Tissue International. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2OIWAbo>. Consulta realizada el 2 de febrero de 2019.

54. Lips, P., et. al. (2006). *The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation*. Journal of Internal Medicine. Reino Unido.
55. López, L. (2016). *Conociendo nuestro cuerpo*. Guía didáctica. Obtenido de: <https://bit.ly/2XMxwNO>. Consulta realizada el 25 de febrero de 2019.
56. Lorenzo, C. (2004). *La vitamina D*. Obtenido de: <https://bit.ly/34xXzuR>. Consulta realizada el 23 de febrero de 2019.
57. Loya-López, G., et. al. (2011). *Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina*. Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol. 19, número 4. Obtenido de: <https://bit.ly/2pDhpm>. Consulta realizada el 20 de febrero de 2019.
58. Lugones, M. (2001). *Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas actuales*. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Obtenido de: <https://bit.ly/2CpMorv>. Consulta realizada el 20 de enero de 2019.
59. Lyndaker, C., Hulton, L. (2004). *The influence of age on symptoms of perimenopause*. Volumen 6. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2QDIgh4>. Consulta realizada el 16 de febrero de 2019.
60. Malacara, J. (2003). *Symptoms at pre and postmenopause in rural and urban women from three States of Mexico*. León, Guanajuato. Obtenido de: <https://bit.ly/2KNVGCm>. Consulta realizada el 12 de enero de 2019.
61. Mathieu, C., et. al. (2005). *Vitamin D and diabetes*. Diabetología. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2QU58aU>. Consulta realizada el 22 de febrero de 2019.
62. Mezquita, C. (2018). *Fisiología Médica*. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana.
63. Millen, A., Bodnar, L. (2008). *Vitamin D assessment in population-based studies: a review of the issues*. The American Journal of Clinical Nutrition. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2OmIWEF>. Consulta realizada el 2 de enero de 2019.
64. Misra, M., et. al. (2008) *Vitamin D deficiency in children and its management: review of recurrent knowledge and recommendations*. PubMed. USA. Pp. 398-417. Obtenido de: <https://bit.ly/31wwuWw>. Consulta realizada el 15 de marzo de 2019.
65. Mizwicki, M., Norman, A. (2009). *The Vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling*. Science Signaling. PubMed. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2BveUaT>. Consulta realizada el 16 de marzo de 2019.
66. Morris, H., Anderson, P. (2010). Autocrine and paracrine actions of vitamin D. The Clinical Biochemist. Reviews. Obtenido de: <https://bit.ly/37BVNuB>. Consulta realizada el 8 de febrero de 2019.
67. Need, A., et. al. (1993). *Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D*. The American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 58. PubMed. USA. Pp. 882-885. Obtenido de: <https://bit.ly/34phqw7>. Consulta realizada el 2 de febrero de 2019.
68. Nemere, I., et. al. (1984). *Calcium Transport in Perfused Duodenal from Normal Chicks: Enhancement within Fourteen Minutes of Exposure to 1,25-Dihydroxyvitamin D₃*. Obtenido de: <https://bit.ly/36Ta3OX>. Consulta realizada el 6 de enero de 2019.
69. NIH, (2001). *Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. PubMed. Obtenido de: <https://bit.ly/35QJKIO>. Consulta realizada el 19 de marzo de 2019.
70. NORMA Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica. Diario Oficial de la Federación. Obtenido de: <https://bit.ly/1WOarlU>. Consulta realizada el 15 de febrero de 2019.

71. Norman, A. (2008). *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. American Journal Clinical Nutrition. Num 88. PubMed.
72. Norman, A. (2010). *Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future*. Experimental biology and medicine. PubMed. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2KW2622>. Consulta realizada el 16 de enero de 2019.
73. Norton, K. y Tim, O. (2012). *Antropometría. Anthropometrica*. Ed. University of New South Wales Press, Sidney, Australia. Obtenido de: <https://bit.ly/2sfuZjm>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
74. Onmeda, J. (2014). *Fisiología*. 5ª edición. USA.
75. Organización Mundial de la Salud (2011). *Obesidad y sobrepeso*. Obtenido de: <https://bit.ly/33sPNB7>. Consulta realizada el 15 de febrero de 2019.
76. Paediatr Child Health (2007). *Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and newborn infants*. Obtenido de: <https://bit.ly/2sd15w6>. Consulta realizada el 25 de febrero de 2019.
77. Pate, R., Oria, M., Pillsbury, L. (2012). *Fitness Measures and Health Outcomes in Youth*. Committee on Fitness Measures and Health Outcomes in Youth; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US). Obtenido de: <https://bit.ly/2rqo0DU>. Consulta realizada el 2 de febrero de 2019.
78. Pérez, L. (2011). *Actualización 2011 del consenso de la Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis*. Obtenido de: <https://bit.ly/2Cs2twS>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
79. Pérez, M. (2016). *Cuidado de la mujer durante el climaterio*. Universidad Nacional de Trujillo. Obtenido de: <https://bit.ly/2WUZiam>. Consulta realizada el 18 de enero de 2019.
80. Pettifor, J. (2006). *Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia*. American society for bone and mineral research. 5ª edición. USA.
81. Pike, J., Meyer, M. (2010). *The vitamin receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Obtenido de: <https://bit.ly/2JcPkAa>. Consulta realizada el 2 de enero de 2019.
82. Plum, L., DeLuca, H. (2009). *The Functional Metabolism and Molecular Biology of Vitamin D Action*. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism. Pp 20-41.
83. Prener, P., et. al. (2017). *Niveles de vitamina D en una población adulta atendida en un hospital de La Plata*. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. Obtenido de: <https://cutt.ly/6wD2jZQ>. Consulta realizada el 12 de febrero de 2019.
84. Quesada, J. (2008). *Múltiples funciones y propiedades fisiológicas de la vitamina D*. España. Obtenido de: <https://bit.ly/2konjb1>. Consulta realizada el 13 de marzo de 2019.
85. Rang, H. (2008). *Farmacología*. 6ª ed. España. Pp. 445-461.
86. Reza-Albarrán, A. (2016). *Osteoporosis*. Gaceta Médica de México. Obtenido de: <https://bit.ly/2Q6Mcpj>. Consulta realizada el 30 de enero de 2019.
87. Robinson, D., Cardozo, L. (2003). *The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy*. Best Practice and Research. Clinical Endocrinology Metabolism. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2QJhLG2>. Consulta realizada el 16 de enero de 2019.
88. Robles, J. (2006). *La incontinencia urinaria*. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Obtenido de: <https://bit.ly/2CwDtEx>. Consulta realizada el 10 de enero de 2019.
89. Roche Diagnostic (2017). *Analizador cobas e 411*. España.
90. Rojas A. (2003). *Prácticas de autocuidado que realizan mujeres premenopáusicas del Asentamiento Humano Cerro del Sauce Alto*. Lima. Perú. Obtenido de: <https://bit.ly/2Ze3zdn>. Consulta realizada el 11 de febrero de 2019.

91. Rojas, J., et. al. (2017). *Hormona Paratiroidea, aldosterona e hipertensión arterial ¿una amenaza infravalorada?*. Revista Latinoamericana de Hipertensión. Obtenido de: <https://bit.ly/2KWm1Om>. Consulta realizada el 1 de febrero de 2019.
92. Ross, A., et. al. (2011). *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine*. Journal Clinical Endocrinology. Vol 22. USA.
93. Sadler, T. (2016). *Embriología médica*. 13ª ed. Editorial LWW. España.
94. Salgado, G., Navarrete, J., Martín, M. (2004). *Electroquimioluminiscencia del luminol usando electrodos de bajo costo*. Real Sociedad Española de Química. Obtenido de: <https://bit.ly/35ENYII>. Consulta realizada el 6 de febrero de 2019.
95. Salvador, J. (2008). *Climaterio y menopausia: epidemiología y fisiopatología*. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 54. Obtenido de: <https://bit.ly/2OkBOJ0>. Consulta realizada el 25 de febrero de 2019.
96. Santos, M. (2011) *Aplicación de nuevas tecnologías al análisis de la composición corporal: contraste metodológico y utilidad en el diagnóstico de la condición nutricional* [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid Facultad de Biología Departamento de Zoología y Antropología Física.
97. Schwalfenberg, G. (2011). *A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency*. Molecular Nutrition & Food Research. Pp. 96-108. Obtenido de: <https://bit.ly/2PliDQu>. Consulta realizada el 19 de febrero de 2019.
98. Serrano, N., et. al. (2017). *Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica*. Revista Biosalud. Obtenido de: <https://bit.ly/2OImZpK>. Consulta realizada el 16 de febrero de 2019.
99. Sherwood, L. (2011). *Fisiología humana. De las células a los sistemas*. 7ª edición. Editorial Cengage Learning. Virginia, EUA.
100. Shroff, R., et. al. (2010). *The virtues of vitamin D. but how much is too much?*. Pediatric nephrology. Vol. 11. Londres. Obtenido de: <https://bit.ly/2XP81LB>. Consulta realizada el 9 de enero de 2019.
101. Silverthorn, D. (2007). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
102. Silverthorn, D. (2014). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
103. Skin Cancer Fundation (2019). *Vitamin D*. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2Pmy3FJ>. Consulta realizada el 3 de febrero de 2019.
104. Slominski, A., et. al. (2005). *The cytochrome P450scc system opens an alternate pathway of vitamin D3 metabolism*. FEBS Journal. Obtenido de: <https://bit.ly/2PIEAi6>. Consulta realizada el 14 de enero de 2019.
105. Souberbielle, J. (2010). *Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cáncer: Recommendations for clinical practice*. Journal of Autoimmunity. Francia. Obtenido de: <https://bit.ly/2PZ05FQ>. Consulta realizada el 12 de marzo de 2019.
106. Spence, E., Mason, A. (1987). *Anatomía y Fisiología Humana*. West Publishing Company.
107. Speroff, L. (2005). *Menopause and the perimenopausal transition*. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7ª edición. Philadelphia. Obtenido de: <https://bit.ly/2Yn9LPS>. Consulta realizada el 17 de enero de 2019.
108. Spivacow, F. (2014). *Hiperparatiroidismo primario normocalcémico*. Medicina. Buenos Aires. Obtenido de: <https://cutt.ly/MwAj6rN>. Consulta realizada el 11 de enero de 2019.
109. Stearns, V., et. al. (2002). *Hot flushes*. Lancet. Londres, Inglaterra. Obtenido de: <https://bit.ly/366NLZP>. Consulta realizada el 20 de marzo de 2019.

110. Stuart, I. (2016). *Fisiología Humana*. 14ª edición. McGraw-Hill Interamericana editores. México. Obtenido de: <https://cutt.ly/Hwd7g4A>. Consulta realizada el 3 de febrero de 2019.
111. Thacher, T. y Clarke, B. (2011). *Vitamin D insufficiency*. Journal Medic. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/368eRQk>. Consulta realizada el 18 de febrero de 2019.
112. Torres, A. (2018). *Climaterio y menopausia*. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. Obtenido de: <https://bit.ly/2D6toPF>. Consulta realizada el 15 de enero de 2019.
113. Tortora, G., Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. 13ª ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
114. Tortora, G., Reynolds, S. (2002). *Principios de Anatomía y Fisiología*. 9ª edición. Oxford University Press. Reino Unido.
115. Trump, D. (2010). *Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy*. Cancer Journal. Vol. 16. Obtenido de: <https://bit.ly/2rlC41n>. Consulta realizada el 17 de enero de 2019.
116. Valero, M., Hawkins, F. (2007). *Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D*. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid, España. Obtenido de: <https://bit.ly/2skHvhI>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
117. Vázquez, J. (2008). *Estudio del Climaterio y menopausia*. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México. Obtenido de: <https://bit.ly/2NluWnh>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.
118. Vela, A., et. al. (2013). *Hipoparatiroidismo*. Revista Española de Endocrinología Pediátrica. Volumen 4. Obtenido de: <https://bit.ly/2pSUV3v>. Consulta realizada el 13 de febrero de 2019.
119. Verhave, G., Siegert, C. (2010). *Role of vitamin D in cardiovascular disease*. The Netherlands Journal of Medicine. Obtenido de: <https://bit.ly/2QVKd7l>. Consulta realizada el 29 de enero de 2019.
120. Vicente, M. (2015). *Desarrollo de un sistema de captura de siluetas en Android*. Proyecto Final de Carrera, Universidad Politécnica de Valencia. Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación. Obtenido de: <https://bit.ly/2QQncCZ>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.
121. Wacker, M. (2013). *Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health*. Obtenido de: <https://bit.ly/2BOFWN7>. Consulta realizada el 17 de enero de 2019.
122. Webb, A., Kline, L., Holick, M. (1988). *Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D; exposure to Winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote Vitamin D3 synthesis in human skin*. The Journal of Clinical Encrinology and Metabolism. USA. Obtenido de: <https://bit.ly/2Di9RLF>. Consulta realizada el 12 de marzo de 2019.
123. Williams, R. (2008). *Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States*. Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. Obtenido de: <https://bit.ly/2Yn9LPS>. Consulta realizada el 16 de enero de 2019.
124. Wortsman, J., et. al. (2000). *Decreased bioavailability of vitamin D in obesity*. American Journal Clinics Nutrition. Obtenido de: <https://bit.ly/2pTdGns>. Consulta realizada el 2 de enero de 2019.
125. Xu, H. (2002). *Age-dependent regulaion of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH) vitamin D₃*. American Journal Physiology. Obtenido de: <https://n9.cl/2jje>. Consulta realizada el 4 de enero de 2019.
126. Zanin, L. (2011). *Ciclo Menstrual: Sintomatología y regularidad del estilo de vida diario*. Fundamentos en Humanidades. Universidad Nacional de San Luis. Argentina. Obtenido de: <https://bit.ly/2XO1vF0>. Consulta realizada el 5 de febrero de 2019.

127. Zitterman, A., et. al. (2005). *Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective*. The British Journal of nutrition. Obtenido de: <https://bit.ly/2JZjK4O>. Consulta realizada el 28 de enero de 2019.
128. Zuluaga, N., et. al. (2011). *Vitamina D: nuevos paradigmas*. Vol. 17. Medicina y laboratorio: programa de educación médica continúa certificada. Antioquia, Colombia. Obtenido de: <https://bit.ly/33blBV>. Consulta realizada el 26 de enero de 2019.

17. ANEXOS

➤ Escala climática de Greene



**Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas
CMN SIGLO XXI**

ESCALA CLIMATÉRICA DE GREENE

Nombre _____ Fecha _____
 Número de afiliación _____ Tel. _____ Peso _____ Edad _____
 Por favor señale con una marca, en el cuadro correspondiente, el punto en el cual usted se molesta por cualquiera de los síntomas.

	Síntomas	En lo absoluto	Un poco	Bastante	En extremo	Registro 0-3
1	Latidos rápidos o fuertes del corazón					
2	Sensación de tensión o nerviosismo					
3	Dificultad para conciliar el sueño					
4	Excitabilidad					
5	Ataques de pánico					
6	Dificultad de concentración					
7	Sensación de cansancio o falta de energía					
8	Pérdida de interés en las cosas					
9	Sensación de infelicidad o depresión					
10	Acceso a llanto					
11	Irritabilidad					
12	Sensación de mareo o debilidad					
13	Presión o tensión					
14	Sensación de adormecimiento u hormigueo en el cuerpo					
15	Dolores de cabeza					
16	Dolores musculares y articulares					
17	Pérdida de sensibilidad en las manos o pies					
18	Dificultad para respirar					
19	Bochornos					
20	Sudoración nocturna					
21	Pérdida de interés en el sexo					
Psicológico (1-88)= _____		Somático (12-18)= _____				
Ansiedad (1-6)= _____		Vasomotor (19-20)= _____				
Depresión (7-11)= _____		Sexual (21)= _____				

Cintura: Cadera: Presión Arterial:

Notas

IMSS

➤ Historia clínica

UIMEEDM

HISTORIA CLÍNICA

DR. HDEZ. VALENCIA

INTERROGATORIO

Información personal	Nombres y apellidos		
	Iniciales		
	Dirección		
	Teléfono		
	Fecha de nacimiento		Edad:
	Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	Raza:
Contacto en caso de emergencia	Nombres y apellidos		
	Dirección		<input type="checkbox"/> Mismos que el sujeto
	Teléfono		
	Relación con el sujeto		
Antecedentes heredo-familiares	Madre		
	Padre		
	Abuelos(as)		
	Hermanos(as)		
	Hijos		
	Otros		
Antecedentes personales no patológicos	Escolaridad		
	Ocupación		
	Estado civil		
	Ejercicio		
	Religión		
	Animales en casa		
Antecedentes personales patológicos	Enfermedades (y fecha de inicio)	▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
		▪ _____	Inicio: _____
	Procedimientos quirúrgicos	▪ _____	Fecha: _____
		▪ _____	Fecha: _____
▪ _____		Fecha: _____	
▪ _____		Fecha: _____	
Alergias			
Tabaquismo previo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Cigarrillos por día: _____	
	Año de inicio: _____	Año de finalización: _____	
Alcoholismo previo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Ocasiones al mes: _____	
	Año de inicio: _____	Año de finalización: _____	
Adicciones previas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo probó	Descripción: _____	
	Año de inicio: _____	Año de finalización: _____	

UIMEEDM

	Antecedentes trauma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ _____ Fecha: _____ ▪ _____ Fecha: _____ ▪ _____ Fecha: _____ ▪ _____ Fecha: _____
	Transfusiones recibidas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número: _____ Fechas: _____
Antecedentes gineco-obstétricos	<input type="checkbox"/> Marque si no aplica por ser sujeto masculino	
	Menarca	_____ (edad)
	Inicio de vida sexual	_____ (edad)
	Embarazos	_____ (número)
	Partos	_____ (número)
	Cesáreas	_____ (número)
	Abortos	_____ (número)
Fecha última menstruación	_____ Posmenopáusicas: (año)	
Padecimiento actual	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha de inicio: _____

Medicamentos actuales: _____		
Tabaquismo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Cigarrillos por día: _____ Año de inicio: _____		
Alcoholismo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Ocasiones al mes: _____ Año de inicio: _____		
Otras adicciones: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Descripción: _____ Año de inicio: _____		
EXPLORACIÓN FÍSICA		
Signos vitales	Frecuencia cardíaca	_____ _____ _____ _____ Latidos/minuto
	Frecuencia respiratoria	_____ _____ Respiraciones/minuto
	Temperatura	_____ _____ ._____ _____ °C
	Presión arterial	_____ _____ _____ _____ /_____ _____ mm Hg
Somatometría	Estatura	_____ _____ _____ cm
	Peso	_____ _____ _____ ._____ kg
	Índice de Masa Corporal	_____ _____ ._____ _____ kg/m ²
Exploración	Si es anormal, describa brevemente: _____	
	Habitus exterior	_____
	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	_____
	Cabeza y cuello	_____
	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	_____
	Ojos	_____
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	_____	
Oídos	_____	
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	_____	

UIMEEDM

Naríz <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Boca y garganta <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Linfático <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Piel y tegumentos <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Tórax respiratorio <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Tórax cardíaco <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Mamas <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Abdomen <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Urogenital <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Pélvico <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Muscular - Óseo <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Vascular periférico <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Columna vertebral <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Neurológico <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
Conducta <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	

Diagnósticos / Tratamientos / Comentarios:

Realizó:

Nombre

Firma

Fecha (dd/mm/aaaa)

Hora (2400 h)