



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Licenciatura en Biología

**Homocisteinemia y su relación con daño óseo en mujeres
con menopausia**

TESIS INDIVIDUAL

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Licenciado en Biología

Presenta

Yolanda Sánchez Domínguez

Dirigido por

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca

SINODALES

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca

Presidente

Firma

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola

Secretario

Firma

M. en C. Roxana Preciado Cortés

Vocal

Firma

Dr. Marco Antonio Sánchez Ramos

Suplente

Firma

Centro Universitario
Santiago de Querétaro, México
Octubre, 2010

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Licenciatura en Biología**

**Homocisteinemia y su relación con daño óseo en mujeres
con menopausia**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Licenciado
en Biología

Presenta

Yolanda Sánchez Domínguez

Dirigida por

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca

Santiago de Querétaro, México
Octubre, 2010

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA UNIDAD
METABÓLICA Y EN EL LABORATORIO DE BIOLOGÍA
CELULAR Y MOLECULAR DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS NATURALES DE LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE QUERÉTARO BAJO LA DIRECCIÓN DE
LA DRA. TERESA GARCÍA GASCA**

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Tejido óseo	3
2.1.1 Estructura del hueso	3
2.2 Osteoporosis	12
2.2.1 Osteoporosis primaria	12
2.2.2 Osteoporosis secundaria	13
2.2.3 Factores de riesgo para la osteoporosis	13
2.3 Epidemiología	19
2.4 Diagnostico de la osteoporosis	20
2.4.1 Densitometría ósea (DEXA)	20
2.4.2 Marcadores de remodelamiento óseo	21
2.4.3 Homocisteína	21
III. JUSTIFICACION	25
IV. HIPOTESIS	26
V. OBJETIVOS	26
VI. MATERIALES Y METODOS	27
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
7.1 Análisis de resultados por grupos de edad de las pacientes	29
7.2 Análisis de resultados por grupos de edad de la menopausia	35
7.3 Análisis de la relación entre tipos de daño óseo y correlación entre las variables de estudio	40
VIII. CONCLUSIONES	46
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

INDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Hábitos de la población en estudio (%)	30
2	Correlaciones de Pearson entre las variables de estudio	45

INDICE DE FIGURAS

Figura Página

1	Esquema del hueso cortical	8
2	Fases del remodelamiento óseo	12
3	Metabolismo de la homocisteína	20
4	Distribución de la población por edades	30
5	Distribución de hábitos de acuerdo a la edad	31
6	Densidad mineral ósea por grupos de edad.	31
7	Niveles T-Score para cadera por grupos de edad.	32
8	Distribución del diagnóstico de daño óseo para cadera por grupos de edad.	32
9	Niveles T-Score para columna por grupos de edad	34
10	Distribución del diagnóstico de daño óseo para columna por grupos de edad	34
11	Niveles de Hcy por grupos de edad	35
12	Distribución de la población por edad de la menopausia	38
13	Niveles de Densidad ósea por grupos de edad de la menopausia	38
14	Niveles T-Score para cadera por grupos de edad de la menopausia	39
15	Distribución del DX de densitometría ósea para cadera por grupos de edad de la menopausia	39
16	Niveles T-Score para columna por grupos de edad de la menopausia	41
17	Distribución del DX de densitometría ósea para columna por grupos de edad de la menopausia	41
18	Niveles de Hcy por grupos de edad de inicio de la menopausia	42
19	Distribución de daño en cadera (A) y columna (B) en la población en estudio	42
20	Distribución de daño óseo en la población en estudio	44

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar le agradezco a Dios por darme la oportunidad de concluir este proceso, por estar en cada momento de mi existencia y al mundo espiritual por iluminar mi sendero.

Agradezco por tener en mi camino a personas maravillosas como la Dra. Teresa, que me ha brindado su incondicional apoyo, por que ha tenido fe en mí, y por que siempre estuvo al pendiente de cada detalle de esta tesis.

Le agradezco a mis padres y a mis hermanos por apoyarme, por estar conmigo en las buenas, en las malas, y en cada momento importante de mi vida. Gracias padre, gracias madre, por darme las herramientas para salir adelante, por los desvelos, por siempre estar presentes en las crisis, por alentarme a seguir adelante, por tener fe en mí, por sus regaños y sus consejos, por las cosas que no me dieron y que me hicieron tenaz y fuerte.

Le agradezco también a mi esposo, cuyo aliento y apoyo hizo que me esforzara por no dejar a un lado las cosas. Por sus preocupaciones, por sus regaños y por su manera de hacerme sentir especial.

En general, también le agradezco a todos aquellos que en algún momento cuidaron de mí en la carrera. Gracia por todas las valiosas lecciones de vida que hoy me forman como persona y profesionista.

DEDICATORIA

Le dedico esta tesis a Dios, a mis padres Joaquín y Yolanda, a mis hermanos Catalina y Joaquín, a la Dra. Teresa, a la Dra. Roxana y a la Dra. Miriam Aracely, por su fe en mí y su constante apoyo.

En especial, le dedico este trabajo a mi esposo Eric. Espero que estés orgulloso de mí.

RESUMEN

La osteoporosis es una alteración metabólica compleja que consiste en la disminución generalizada de la masa ósea con afectación del patrón microarquitectural y un riesgo aumentado de fractura por disminución de su resistencia. En este padecimiento multifactorial, la dieta a lo largo de la vida, la situación hormonal, la herencia y el estilo de vida intervienen de forma conjunta. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles de homocisteína y fracturas osteoporóticas en mujeres y hombres ancianos. Sin embargo, los resultados no son concluyentes y existe discrepancia entre diferentes autores además de que hay pocos estudios en México. Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la relación entre el aumento de los niveles de homocisteína plasmática y daño óseo en mujeres menopáusicas. Se reclutaron 56 mujeres adultas viviendo en Querétaro a quienes se les solicitó su consentimiento, se les realizó un cuestionario e historia clínica y densitometría ósea diagnóstica de cuerpo completo para detectar osteoporosis u osteopenia. Por otro lado se tomó muestra de sangre y se obtuvo el plasma para hacer el análisis de homocisteína mediante quimioluminiscencia. Los resultados mostraron mayor prevalencia de daño óseo conforme la edad de las participantes sin embargo, la edad en la que se presentó la menopausia tuvo mayor impacto ya que las mujeres que iniciaron con menopausia temprana presentaron mayor daño óseo. Se encontró una relación inversa entre los niveles de homocisteína plasmática y T score de cadera, lo que sugiere que dicho marcador se eleva cuando el daño óseo es mayor. Dado lo anterior, se concluyó que los niveles de homocisteinemia no son sensibles para la detección oportuna de daño óseo.

Palabras clave: Densidad mineral ósea, homocisteína, osteopenia, osteoporosis.

I. INTRODUCCIÓN.

La osteoporosis es una alteración metabólica compleja que consiste en la disminución generalizada de la masa ósea con afectación del patrón microarquitectural y un riesgo aumentado de fractura por disminución de su resistencia (Barrera, 2002). Constituye un problema de salud pública asociado al incremento de la esperanza de vida de la población. En este padecimiento multifactorial, la dieta a lo largo de la vida, la situación hormonal, la herencia y el estilo de vida intervienen de forma conjunta (Arbonés, 2003).

La Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AMMOM) y la Fundación Internacional de Osteoporosis (OIF, por sus siglas en inglés) estiman que 20% de las mujeres mexicanas mayores de 50 años han sufrido fracturas vertebrales atribuibles a desmineralización ósea y la tasa aumenta exponencialmente con la edad. Una de cada 3 mujeres y 1 de cada 8 hombres mayores de 50 están en riesgo de sufrir alguna alteración en la densidad mineral ósea. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 70% de la demanda en traumatología general es ortopédica, entre las que se incluyen las fracturas osteoporóticas. Las fracturas de cadera resultan especialmente importantes, pues su tasa de mortalidad alcanza 20% durante el primer año. En México, la población mayor de 60 años de edad que requiere prevención o tratamiento de la osteoporosis es alrededor de 3.5 millones de personas, otros 6.7 millones entre 35 y 60 años sufren algún grado de osteopenia y 15 millones de individuos menores de 35 años llegarán a esa edad con alguna disminución en la masa ósea pico. Por tanto, la población total de México que podría requerir alguna intervención terapéutica por osteoporosis es aproximadamente de 24.5 millones. Esto implica un problema prioritario que demanda la puesta en marcha de programas de diagnóstico, prevención y tratamiento oportunos (de Lago *et al.*, 2008).

La cantidad de masa ósea puede conocerse mediante la técnica de densitometría, utilizando métodos electrónicos y ultrasonido, siendo el más aceptado el de rayos X con doble energía, con el inconveniente del costo elevado y equipo especializado. Estos métodos tienen un gran valor para el diagnóstico inicial pero grandes limitaciones para determinar cambios a corto plazo y por ello se ha tratado de complementarlos con determinaciones bioquímicas que puedan señalar los cambios en la dinámica metabólica del hueso. Las técnicas bioquímicas se realizan tanto en sangre como en orina y con toda precisión

cuantifican la remodelación ósea que, en esencia, refleja la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos. Se pueden obtener los resultados el mismo día de la prueba a un menor costo y permiten evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico (Leobardo, 2003).

Actualmente existen estudios epidemiológicos que han demostrado una asociación entre los niveles de homocisteína y fracturas osteoporóticas en mujeres y hombres ancianos (Morales, 2009). Sin embargo, los resultados no son concluyentes y existe discrepancia entre diferentes autores además de que hay pocos estudios en México. Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar si los niveles de homocisteína plasmática tienen relación con la densidad mineral ósea o el diagnóstico de osteoporosis en mujeres queretanas.

II. ANTECEDENTES

2.1 TEJIDO ÓSEO

2.1.1 Estructura del hueso

El tejido óseo, al igual que el resto de tejidos del organismo humano, crece y se desarrolla desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Es un sistema dinámico en el que están implicados los procesos de crecimiento, modelado (control de crecimiento y morfología del hueso), remodelado (equilibrio entre resorción y formación) y reparación (Lafita, 2003). El hueso es un tejido de sostén altamente especializado y caracterizado por su rigidez y dureza. Sus cuatro funciones principales son: Proporcionar sostén mecánico, permitir la locomoción, proporcionar protección y actuar como reservorio metabólico de sales minerales (Sterens, 1999). El hueso está formado por:

a) Células de sostén (osteoblastos y osteocitos).

Osteoblastos: Son células altamente diferenciadas derivadas de células mesenquimatosas, multipotenciales, conocidas como células osteoprogenitoras inducibles. Las células precursoras de los osteoblastos llegan al tejido óseo por migración de sus osteoprogenitoras del tejido conectivo vecino. La osteoblastogénesis puede ser inducida por las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs, por sus siglas en inglés), que son miembros de la familia de las proteínas de los factores de transformación del crecimiento β (TGF- β , por sus siglas en inglés). Las BMPs tienen la capacidad para inducir formación ósea de novo. Esta acción es una combinación de osteoinducción y osteogénesis. Las BMPs están involucradas en la formación del esqueleto en la vida embrionaria y en la reparación de fracturas durante la vida, estimulan la transcripción del gen que codifica el factor de transcripción específico de osteoblastos conocido como Osf 2 o Cbfa1 que, a su vez, activa genes específicos de los osteoblastos tales como el de la osteopontina, la colágena tipo I y la osteocalcina 3 (Reza Albarrán, 2004).

Otros factores que pueden estimular la diferenciación de los osteoblastos son: el TGF- β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), los factores

de crecimiento tipo insulina (IGFs, por sus siglas en inglés), miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés) y la interleucina 6 (IL-6). Las principales funciones de los osteoblastos son (Reza Albarrán, 2004):

1. La secreción de colágena tipo 1 y otras proteínas óseas.
2. La mineralización de la matriz orgánica no mineralizada conocida como osteoide.
3. La regulación del reclutamiento, diferenciación y estimulación de los osteoclastos a través de la expresión y secreción de citoquinas.

Las citoquinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas (Nelson, 2000). Los osteoblastos producen las siguientes citoquinas (Reza Albarrán, 2004):

1. Factor estimulante de colonias de macrófagos-monocitos (M-CSF).
2. Factor de diferenciación de osteoclastos (ODF, por sus siglas en inglés) o RANKL (ligando del receptor activador del NFκB).
3. Osteoprotegerina (OPG).
4. Interleucina 11 (IL-11), interleucina 6 (IL-6).

El M-CSF se expresa en los osteoblastos de 2 formas, como una proteína secretada soluble y como una proteína de superficie celular. Ambas formas aumentan su expresión por estímulo de la hormona paratiroidea (PTH). La función del M-CSF es inducir la diferenciación de las células osteoprogenitoras de los osteoclastos en pre-osteoclastos. El ligando RANK, producido por los osteoblastos, es una proteína que se encuentra en la superficie celular y es esencial para la estimulación de la osteoclastogénesis. Su receptor se encuentra en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros. La OPG, por el contrario, es un receptor señuelo es decir, es una proteína de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) que, a pesar de ser un receptor, no está fija a la membrana celular, sino que es soluble (Reza Albarrán, 2004).

La IL-6 estimula la hematopoyesis desde estadios tempranos, así como la osteoclastogénesis, sinergiza con la IL-3 la estimulación y el desarrollo de las unidades formadoras de colonias de macrófagos y granulocitos (CFU-GM) y promueve la formación de los precursores de los osteoclastos. La IL-6 se produce en cantidades nanomolares por células del estroma y por células osteoblásticas en respuesta a la estimulación de hormonas tales como la PTH, el péptido relacionado a la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxi-vitamina D3 (Reza Albarrán, 2004)

Osteocitos: Son las células más abundantes del tejido óseo, constituyendo cerca del 95% del componente celular de este tejido. Derivan de osteoblastos que han detenido la producción de matriz ósea y han quedado incorporados dentro de lagunas en el interior del hueso recientemente formado. Normalmente cerca del 29% de los osteoblastos del hueso trabecular se diferencian en osteocitos. En el proceso de incorporación dentro de la matriz, el osteocito se mantiene en contacto con las células de la superficie, osteoblastos y células de revestimiento. El espacio en la matriz que rodea las inmediaciones de la célula y los procesos citoplásmicos, formando la laguna y los canalículos osteocitarios respectivamente, genera una red tridimensional interconectada a través de la cuál transitan líquido intersticial y pequeñas moléculas, aportando así la porosidad característica del hueso. A esta red se la conoce como el sistema lacuno-canalicular (LCS, por sus siglas en inglés) (Bozal Carola, 2006).

Una de las principales funciones del osteocito y del LCS es la capacidad de sensar y transducir los estímulos mecánicos que actúan sobre el hueso. La ubicación estratégica de los osteocitos en el interior de la matriz ósea hace que sean excelentes candidatos para detectar la necesidad de remodelación durante la adaptación funcional a las cargas y de reparar microfracturas y, en ambos casos, transmitir señales a las células efectoras encargadas de la formación y reabsorción óseas. Los osteocitos actúan como mecanosensores, captando las fuerzas mecánicas a través de proteínas de membrana (integrinas) ancladas a la matriz extracelular, las que reconocen el estrés mediante cambios en la presión del flujo a través del LCS. En el hueso, a este procesos se le ha dividido en 4 etapas (Bozal Carola, 2006):

1. Acoplamiento mecánico: detección de la cargas por células mecanosensibles.
2. Acoplamiento bioquímico: conversión de la señal física en señal bioquímica.
3. Transmisión de la señal bioquímica.
4. Respuesta de células efectoras.

b) Matriz no mineral de colágeno y glicosaminoglucanos (osteoide).

El osteoide es un tejido colagenoso de sostén formado por colágeno tipo I rodeado por un gel de glicosaminoglucanos que contiene glucoproteínas específicas que fijan fuertemente fosfato de calcio conocida como hidroxapatita. El depósito de sales minerales en el osteoide confiere al hueso su rigidez característica y su resistencia funcional. Los osteoblastos y los osteocitos producen y mantienen el osteoide, sobre el cual se depositan las sales minerales inorgánicas que lo hacen rígido y duro. Los osteoclastos remodelan constantemente el hueso formado (osteoide mineralizado). Según las características del colágeno que forma el osteoide pueden identificarse dos tipos de hueso (Sterens, 1999):

- ☞ Hueso reticular: se caracteriza por fibras colágenas desordenadas al azar y es mecánicamente débil.
- ☞ Hueso laminar: se caracteriza por una alineación regular y paralela del colágeno formando láminas y es mecánicamente fuerte.

El hueso reticular se forma cuando los osteoblastos producen osteoide rápidamente; las fibras de colágeno se depositan de forma irregular, entrelazadas con laxitud. En adultos se produce cuando la formación de hueso es muy rápida, como la reparación de una fractura (Sterens, 1999).

Las fibras colágenas organizadas en laminillas quedan paralelas unas a las otras, o se disponen en capas concéntricas en torno de canales con vasos formando los sistemas de Havers. Entre las laminillas se forma con frecuencia una acumulación de proteoglucanos (proteínas más mucopolisacáridos) que reciben el nombre de sustancia cementante. Cada sistema de Havers esta constituido por un cilindro largo, hueco, a veces bifurcado, paralelo a la diáfisis y formado por 4 a 20 laminillas óseas, concéntricas. En el centro de este cilindro óseo existe un canal o conducto de Havers, que contiene vasos, nervios y tejido

conjuntivo laxo. Los conductos de Havers se comunican entre sí, con la cavidad medular y con la superficie externa del hueso, por medio de canales transversales u oblicuos, llamados conductos de Volkmann. Estos se distinguen de los de Havers por no presentar laminillas óseas concéntricas. Los conductos de Volkmann atraviesan las laminillas óseas (Junqueira, 1990).

El hueso trabecular constituye una condición general embrionaria. A medida que se desarrolla el hueso de tipo más adulto, conocido como hueso compacto, las trabéculas de hueso esponjoso persisten en las regiones más profundas de las extremidades. A medida que cada unidad de hueso mesenquimatoso se constituye y toma su forma, es rodeada por una membrana característica, el periostio. Histológicamente es posible distinguir dos regiones en el periostio, sobre todo en el crecimiento del hueso: una porción externa, compuesta por tejido fibroso resistente y denso, y una porción interna, llamada cambium, más vascularizada y laxamente dispuesta, de la cual se diferencian los osteoblastos que van a formar hueso (Greep, 1990).

En general, las superficies internas y externas de los huesos están recubiertas por membranas conjuntivas, que forman el endostio y el periostio, respectivamente. Las células del periostio se transforman fácilmente en osteoblastos y desempeñan un papel importante en el crecimiento de los huesos y en la reparación de fracturas. El endostio es semejante al periostio, siendo mucho más delgado. En el tejido conjuntivo del periostio y endostio existen vasos sanguíneos que se ramifican y penetran en los huesos a través de canales que se hallan en la matriz ósea. Las principales funciones del periostio y del endostio son nutrir el tejido óseo, ya que sus vasos parten ramificaciones que penetran en los huesos por los canales de Volkmann y sirven como fuente de osteoblastos para el crecimiento y reparación de los huesos (Junqueira, 1990).

El hueso cortical forma un escudo rígido externo, resistente a la deformación, mientras que la malla trabecular interna proporciona resistencia al formar un complejo sistema de contrafuertes internos. Los espacios libres entre las trabéculas óseas están ocupados por la médula ósea (Sterens, 1999).

En huesos con función de soportar pesos importantes, el patrón trabecular está organizado de modo que proporcione la máxima resistencia ante las cargas físicas a las que está sometido normalmente ese hueso. Las células de sostén especializadas del hueso se localizan en la superficie ósea dentro de pequeños espacios del hueso formado, denominados lagunas (Sterens, 1999). En la Figura 1 se muestra la estructura típica del hueso cortical.

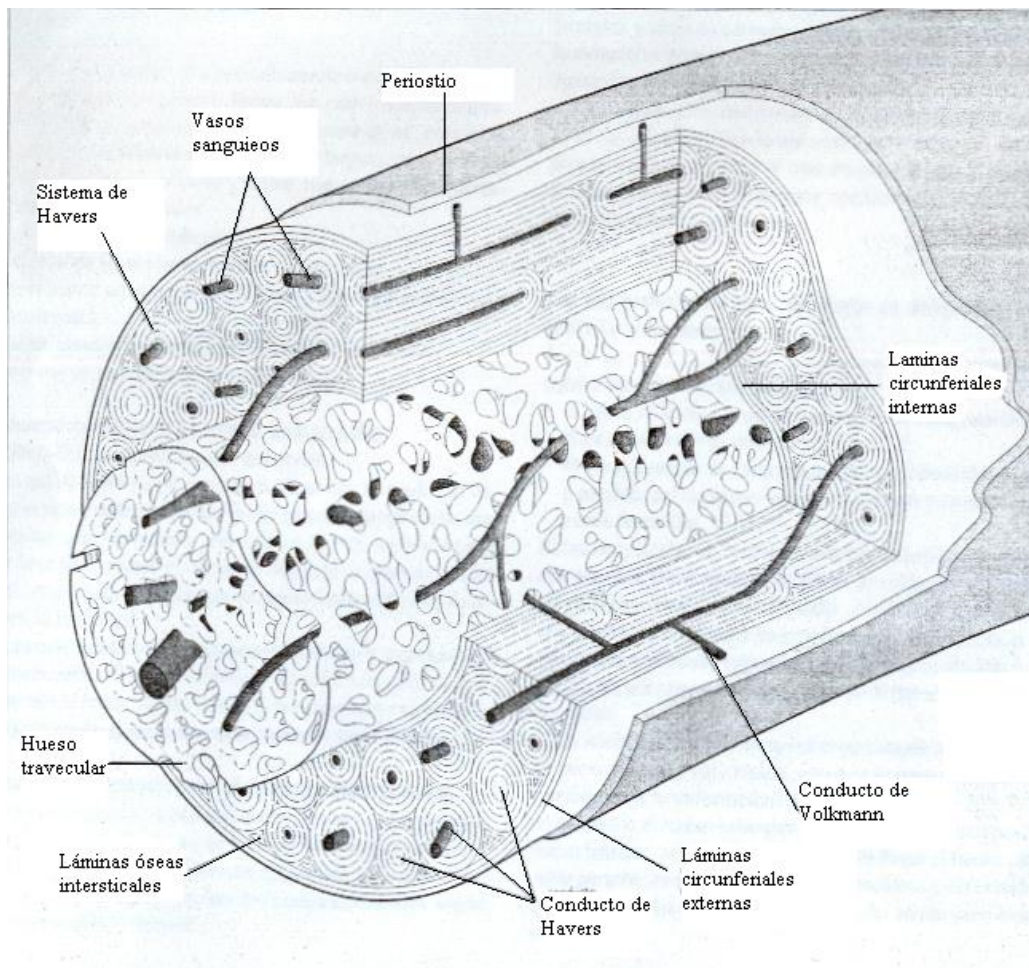


Figura 1. Esquema del hueso cortical (Sterens, 1999)

c) Sales minerales inorgánicas depositadas en la matriz.

El hueso es un rico depósito de sales minerales (40%) entre ellas: fosfato de calcio (85%), carbonato de calcio (10%), sales alcalinas, fosfato de magnesio y fluoruro de calcio. Estas sales se combinan formando cristales de hidroxapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ con un cierto

contenido de iones carbonato y se encuentran en estado de gel. El organismo mantiene una proporción de calcio y fósforo en circulación. Por acción glandular, ingestión o excreción no experimenta variaciones y existe una relación fija entre ambos minerales. El calcio normal en sangre varía entre 9 y 11 mg/dL, y el fósforo oscila entre 3.5 y 5 mg/dL (Hernández, 2003).

d) Células de remodelación (osteoclastos).

Osteoclastos: Son células multinucleadas derivadas de células hematopoyéticas (unidades formadoras de colonias de macrófagos y granulocitos o CFU-GM) que bajo la dirección del M-CSF pueden diferenciarse o en monocitos-macrófagos o pre-osteoclastos. Estos últimos se fusionan para formar osteoclastos multinucleados que se encargan de la resorción ósea. Los precursores de los osteoclastos llegan al hueso de la circulación (Reza Albarrán, 2004).

La principal función de los osteoclastos es la resorción ósea y para llevarla a cabo tienen en la superficie receptores para algunas de las citoquinas que producen los osteoblastos. Uno de los receptores que tiene un papel muy importante es el RANK que también es expresado por precursores de osteoclastos y monocitos de sangre periférica. La estimulación del RANK es esencial para el reclutamiento, diferenciación, supervivencia y activación de los osteoclastos. El RANK activa a NF κ B a través de mecanismos que incluyen a miembros transductores de señal de la familia del factor asociado al receptor del TNF (Reza Albarrán, 2004)

2.1.2 Remodelado óseo

En el remodelado óseo, el tejido más antiguo es sustituido por otro nuevo. Este proceso está regulado por factores hormonales y mecánicos y hace posible que el hueso se adapte a las necesidades metabólicas y mecánicas del organismo (Barrera, 2002). El momento culminante del desarrollo, en el que llega al máximo de mineralización ósea, parece alcanzarse en la tercera década de la vida; a partir de la cual se constata una pérdida progresiva y variable, en dependencia de los hábitos dietéticos, de ejercicio, de exposición a elementos tóxicos, enfermedades, entre otros (Lafita, 2003).

La resorción (erosión de hueso por diversas enzimas) de tejido óseo antiguo y su sustitución por tejido nuevo es un proceso constante que mantiene la integridad del esqueleto. Este proceso de remodelación se lleva a cabo por la unidad multicelular básica (BMU, por sus siglas en inglés). Una BMU completamente desarrollada está formada por un grupo de osteoclastos en el frente, un grupo de osteoblastos en la retaguardia, un capilar vascular central, suplemento nervioso y tejido conectivo asociado. La vida media de la BMU es de 6 a 9 meses, por lo que se requiere un suplemento continuo de nuevos osteoblastos y osteoclastos de sus respectivos progenitores en la médula ósea (Reza Albarrán, 2004).

El proceso de remodelado o recambio óseo se mantiene durante toda la vida y asegura el perfecto equilibrio entre la síntesis y la renovación ósea. La reparación de microfracturas, se produce de manera constante y asegura el ajuste de la arquitectura ósea al esfuerzo mecánico del día a día. El proceso de remodelado está influenciado, principalmente por: las hormonas (estrógenos, parathormona, calcitonina, entre otras), la vitamina D, la actividad física y la ingesta de calcio. Los procesos anteriores inducen a una dinámica de renovación constante del tejido óseo (Prats, 1999). El ciclo de remodelado óseo consta de 5 etapas (Barrera, 2002) y se muestra en la Figura 2.

1. Quiescencia, proceso de reposo.
2. Activación, en la que aparece un remodelamiento de osteoclastos y adaptación luego de un medio para conseguir acceso al hueso y finalmente un mecanismo para su tropismo y fijación al hueso (Barrera, 2002). Los osteocitos se encuentran en una localización estratégica que funcionan como células mecanosensoriales, capaces de detectar la necesidad de aumento o reducción de tejido óseo y de reparación de microdaños. Los osteocitos detectan cambios en el flujo del líquido intersticial (producido por fuerzas mecánicas) y también detectan cambios en los niveles de hormonas circulantes; en estos casos los osteocitos transmiten señales que finalmente pondrán en actividad la remodelación del hueso (Reza Albarrán, 2004).
3. Resorción, en la que los osteoclastos en contacto con el hueso inician la erosión en forma de cavidad. Este proceso puede durar de 2 a 3 semanas (Barrera, 2002). Los osteoblastos bajo la influencia de la PTH, la 1,25-dihidroxi-vitamina D3 y las IL 6 y 11 inician la producción del M-CSF que favorecerá la formación de pre-osteoclastos y

éstos se fusionarán para formar los osteoclastos. Los osteoblastos además expresan en su superficie al ligando RANK; la interacción del ligando RANK con el RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos o de sus progenitores, también es esencial en el reclutamiento, diferenciación, supervivencia y activación de los osteoclastos. El aparato resorutivo del osteoclasto consiste de un borde ondulado central, que secreta iones de hidrógeno y enzimas proteolíticas. La acidificación del tejido óseo disuelve el calcio de la superficie ósea y las enzimas proteolíticas se encargan de la digestión de la matriz de colágena. La liberación de factores de crecimiento de la matriz ósea durante el proceso de resorción activa la diferenciación de osteoblastos y su función (Reza Albarrán, 2004)

4. Inversión, fase que separa el final de la resorción y el inicio de la formación para una zona determinada. Bajo una serie de estímulos aparecen los osteoblastos que se preparan para la fase final (Barrera, 2002).
5. Formación del hueso (Barrera, 2002). Los osteoblastos producen colágena y otras proteínas como fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteopontina. Una vez que se formó la matriz ósea (osteóide) se lleva a cabo su mineralización en los siguientes 12 a 15 días después de su depósito. Los osteoblastos producen además la osteoprotegerina que tiene propiedades anti-osteoclastogénicas, esto se debe a su capacidad para actuar como un receptor señuelo que se une al ligando RANK y bloquea la interacción del ligando con el RANK, evitando así la activación del osteoclasto o de sus progenitores (Reza Albarrán, 2004).

Si los osteoclastos trabajan en exceso, los osteoblastos no llegan a compensar la masa ósea y se llega a una osteoporosis tipo 1, que suele ocurrir durante la menopausia. Si los osteoblastos trabajan pobremente no llegan a reponer el hueso que los osteoclastos han destruido y se da osteoporosis tipo 2 (Barrera, 2002).

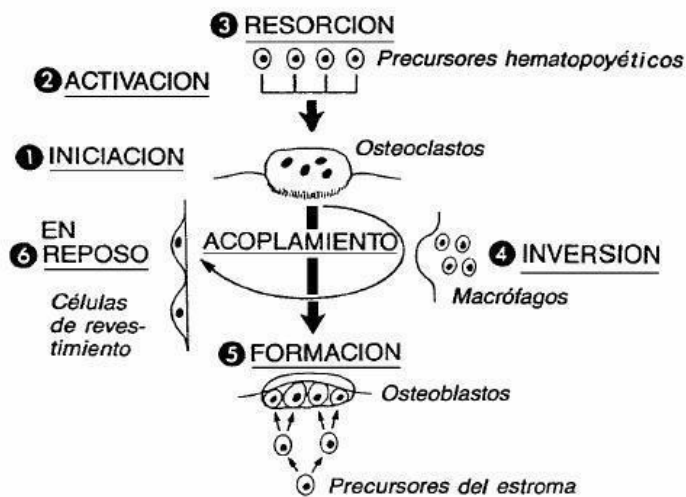


Figura 2. Fases del remodelamiento óseo (Hernández, 2003)

2.2 OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una alteración metabólica compleja que consiste en la disminución generalizada de la masa ósea por una alta tasa de remodelado óseo, con afectación de la microarquitectura. Lo anterior implica un riesgo aumentado de fractura ósea por disminución de su resistencia (Barrera, 2002).

2.2.1 Osteoporosis primaria

Dentro de las osteoporosis primarias se han propuesto tres tipos (tipos de Riggs) (Barrera, 2002):

- ☞ Osteoporosis tipo 1, relacionada esencialmente con la carencia estrogénica, llamada osteoporosis posmenopáusica, caracterizada por la pérdida ósea de predominio trabecular que expone esencialmente a fracturas y aplastamientos vertebrales. (Barrera, 2002). Aparece entre los 51 y 75 años de edad. Aunque es seis veces más frecuente en mujeres, también puede aparecer en hombres con niveles bajos de testosterona sérica y está relacionada directamente con la pérdida de función gonadal. La pérdida de estrógenos lleva a una elevación de los niveles séricos de IL-6 y quizá de otras citocinas

que, se cree, producen reclutamiento y activación de precursores de los osteoclastos en el hueso trabecular (esponjoso), produciendo un aumento de la resorción ósea (Ulloa Rodríguez, 2003)

- ☞ Osteoporosis tipo 2, vinculada al envejecimiento y a los efectos de la carencia cálcica y vitamina D, denominada también osteoporosis senil o involutiva. En este caso, la pérdida ósea cortical expone más particularmente a la aparición de fracturas de la extremidad superior del fémur (Barrera, 2002). Está relacionada con el proceso de envejecimiento normal, con un descenso gradual en el número y actividad de los osteoblastos y no de forma fundamental con un aumento de la actividad de los osteoclastos. Aparece de modo característico en mayores de 60 años, con el doble de frecuencia en mujeres que en hombres. El tipo II afecta al hueso trabecular y cortical, causando fracturas del cuello femoral, vértebras, porción proximal del húmero, porción proximal de la tibia y pelvis. Puede ser el resultado de una reducción de la síntesis de vitamina D o resistencia a la actividad de la vitamina D relacionada con la edad. En las mujeres de más edad, los tipos I y II coexisten con frecuencia (Ulloa Rodríguez, 2003)
- ☞ La osteoporosis idiopática es poco frecuente, pero aparece en niños y adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal (Ulloa Rodríguez, 2003)

2.2.2 Osteoporosis secundaria

La osteoporosis secundaria es la que se produce como consecuencia directa o indirecta de otras enfermedades como la insuficiencia renal o el hiperparatiroidismo, o como consecuencia de tratamientos con diversos fármacos de entre los que sobresalen como fundamentales los glucocorticoides. No todas las personas, ante igualdad de circunstancias, reaccionan de la misma forma y está todavía por determinarse la importancia de la herencia. Sin embargo, están perfilados una serie de factores de riesgo que hacen más factible el desarrollo de esta enfermedad (Pardo Berdún, 2000)

2.2.3 Factores de riesgo para la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial en la que la dieta a lo largo de la vida, la situación hormonal, la herencia genética y el estilo de vida intervienen de forma conjunta. Los factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis son los siguientes:

menopausia, edad avanzada, alcoholismo, tabaquismo, corticoides, dieta pobre en calcio y vitamina D, hipertiroidismo y sedentarismo (Arbonés, 2003).

a) Factores hormonales: Estrógenos.

Los esteroides sexuales regulan la formación de osteoclastos y osteoblastos en la médula a través de las citoquinas que son responsables de la osteoclastogénesis y la osteoblastogénesis (Reza Albarrán, 2004). La pérdida de masa ósea se inicia a partir de los 35 años y se incrementa con la menopausia, la prevalencia de la osteoporosis se incrementa con el envejecimiento, afecta con mayor frecuencia a las personas mayores y a las mujeres posmenopáusicas. Las consecuencias óseas aparecen alrededor de los 60 años (Hernández-Laynes, 2007). Entre la cuarta y quinta décadas de la vida tanto el hombre como la mujer empiezan a perder masa ósea en una proporción de 0.3 a 0.5% por año. Después de la menopausia, la pérdida ósea aumenta tanto como 10 veces y aunque todavía no se aclara del todo el mecanismo de acción de los estrógenos sobre el esqueleto, es evidente que su efecto es contundente (Reza Albarrán, 2004). Uno de los mecanismos por el cual los estrógenos detienen o mejoran la masa ósea y reducen 50% las fracturas es la normalización de la 1 alfa hidroxilasa renal lo que restablece los niveles de 1,25 OH vitamina D (calcitriol), el cual se fija a sus receptores celulares en la mucosa intestinal, estimulando la absorción activa intestinal de calcio y se adhiere al túbulo contorneado renal aumentando la reabsorción de calcio, manteniendo así un balance normal (Arzac Palumbo, 2000).

Los receptores de los estrógenos se manifiestan en células mononucleares del estroma y osteoblastos, precursores de los osteoclastos y osteoclastos maduros. De modo que los estrógenos pueden suprimir la osteoclastogénesis regulando una o varias de las células involucradas en este proceso. Los datos acumulados sugieren que al menos la producción de 5 factores IL-1, IL-6, TNF α , el complejo receptor IL-6, M-CSF y GM-CSF se incrementan en la ausencia de estrógenos aumentando el remodelado y la resorción ósea a través de los osteoclastos (Arzac Palumbo, 2000).

Los estrógenos y el agonista-antagonista estrogénico raloxifeno estimulan el TGF- β en la expresión del gen de los osteoblastos, sugiriendo que puede ser un mediador importante de

los efectos estrogénicos del hueso. El TGF- β inhibe la formación y la actividad de los osteoclastos *in vitro* e *in vivo* y ha demostrado ser un factor de acoplamiento local inhibiendo a los osteoclastos y simultáneamente promoviendo la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Se le considera un factor anabólico. Junto con los estrógenos, el TGF- β promueve la apoptosis de los osteoclastos limitando así el potencial de resorción ósea de los osteoclastos nacientes. (Arzac Palumbo, 2000).

b) Edad y sexo

La edad es el factor de riesgo determinante de desgaste óseo más importante desde el punto de vista epidemiológico. Es un factor de riesgo independiente, pero intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico de tal manera que en edades por encima de 75 años tiende a igualarse la proporción mujer/hombre a 2:1, mientras que en edades más jóvenes es de 8:1. Existen además condicionantes fisiopatológicos ya que con la edad disminuye la actividad osteoblástica, es menor la absorción intestinal de calcio, se producen defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición al sol y sedentarismo. Independientemente de la masa ósea, la edad es un factor de riesgo para que se produzcan fracturas (Hernández-Laynes, 2007)

c) Raza y regiones geográficas

Las fracturas son más frecuentes en la raza blanca, seguida de la asiática, en relación con la raza negra y los hispanoamericanos presentan una incidencia menor. La osteoporosis es más frecuente en países desarrollados que en los menos desarrollados. Los países escandinavos y del norte de Europa tienen una elevada incidencia (Hernández-Laynes, 2007).

d) Genética

La influencia de la carga genética parece evidente en lo referente al pico de masa ósea alcanzado en las primeras décadas de la vida. Sin embargo, los factores adquiridos tienen

más importancia cuanta más edad tiene el paciente. Por ello son importantes los hábitos de vida en la prevención (Hernández-Laynes, 2007).

e) Masa corporal

Los individuos con un índice de masa corporal bajo tienen menor densidad de masa ósea, lo cual parece relacionarse con un menor efecto osteoblástico y por otro lado con un menor freno de la actividad osteoclástica (Hernández-Laynes, 2007). Existe correlación positiva entre la grasa corporal, la masa magra y la densidad ósea. Un mecanismo de protección de la densidad ósea en personas con sobrepeso es la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos en el tejido adiposo. Otra vía puede ser la disminución en la globulina transportadora de hormonas sexuales, asociada con altos índices de masa corporal. Además, existe relación entre la masa muscular y el estrés mecánico en el hueso (Reza Albarrán, 2004).

f) Ingestión de calcio

El calcio en la dieta es necesario para el metabolismo óseo normal, condiciona el pico máximo de masa durante la etapa del desarrollo del esqueleto. Una ingestión inadecuada de calcio en un adulto sano origina pérdida de masa ósea. La ingestión recomendada de calcio oscila entre 1000 a 1200 mg/día dependiendo de la edad y de las circunstancias personales (Hernández-Laynes, 2007). Algunos estudios epidemiológicos demuestran un aumento en la prevalencia de osteoporosis en regiones donde la ingestión de calcio es extremadamente baja. La nutrición total y, específicamente, la ingestión adecuada de proteínas y calorías, es importante de varias maneras; una deficiencia de vitamina K se asocia con un aumento en el riesgo de fractura (Reza Albarrán, 2004).

g) Vitamina D

Una persona adulta debe ingerir 600-800 UI/día, pero son escasos los alimentos naturales ricos en vitamina D; entre ellos destacan los pescados grasos, aceites de pescado y algunos vegetales o cereales. Por ello, la deficiencia subclínica de vitamina D es frecuente y puede contribuir al desarrollo de osteoporosis, lo que hace necesario suplementar a los grupos de

riesgo como ancianos, malnutridos o con trastornos de la absorción intestinal, institucionalizados, con baja exposición solar o en tratamiento prolongado con antiepilépticos o glucocorticoides (Valero, 2002).

La vitamina D es, junto con la PTH, uno de los factores más importantes en la homeostasis fosfocálcicas (Hernández-Laynes, 2007). La 1,25 dihidroxi-vitamina D3 es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo y por tanto para la mineralización ósea. Esta forma de la vitamina D también tiene efectos en el esqueleto pues aumenta la producción de ligando RANK por los osteoblastos, es un potente estimulador de la formación de osteoclastos en cultivos celulares y a altas concentraciones aumenta la síntesis de osteocalcina por los osteoblastos e inhibe la síntesis de colágena. Los cambios en la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 que ocurren con el envejecimiento también participan en el proceso de pérdida ósea. Las concentraciones de 1,25 dihidroxi-vitamina D3 y sus metabolitos disminuyen con el paso de la edad; además puede contribuir en este descenso una deficiencia nutricional de vitamina D, como ocurre en las poblaciones de ancianos que viven en asilos, que tienen una exposición inadecuada a la radiación UV y una nutrición deficiente. También se ha demostrado que en mujeres ancianas no se observa la misma elevación de la 1,25 dihidroxivitamina D3 después de la infusión de PTH debido a que existe una reducción en la actividad en la 1α hidroxilasa, la enzima renal que se encarga de la conversión de la 25 hidroxivitamin D3 a la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 (Reza Albarrán, 2004).

h) Alcohol, fármacos y otros padecimientos.

El consumo crónico de alcohol deprime la actividad osteoblástica y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo de calcio, fósforo y magnesio, altera el metabolismo de la vitamina D y provoca alteraciones endocrinas y nutricionales. Otros factores de riesgo son el uso prolongado de algunos medicamentos como los corticoesteroides, procesos como enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, estados que bloquean la absorción intestinal de calcio, síndrome de Cushing, el hiperparatiroidismo primario, entre otros (Hernández-Laynes, 2007). Además, puede condicionar a alteraciones

de la función tubular renal e hipogonadismo secundario, lo que reduce la masa ósea y aumenta el riesgo de fracturas (Valero, 2002).

i) Tabaquismo

La nicotina tiene efecto antiestrogénico, acelera la eliminación de los estrógenos y produce menopausia precoz lo que, agregado a la eliminación de calcio, a la afectación de osteoblastos y a la disminución de la masa ósea, incrementa la posibilidad de fracturas en vértebras y la multiplica en cadera. El esqueleto se forma hasta los 18-20 años y el tabaquismo afecta la masa ósea y el crecimiento. Las mujeres fumadoras inician la menopausia a una edad más temprana y su pérdida de hueso es mayor en los primeros años de ésta. Los efectos del tabaco en los huesos de la mujer son devastadores ya que deja una impronta al producir disminución de la masa ósea, por su acción antiestrogénica, debido a que acelera la eliminación de estrógenos e incrementa la eliminación del calcio por orina. El tabaquismo se encuentra asociado en 50% con riesgos de sufrir fractura de cadera. En la mujer fumadora, la fractura de cadera tiene una evolución tórpida, con mala formación de calo óseo y mayor riesgo de morbilidad (Hernández Laynes, 2007). El consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis. Disminuye la absorción intestinal de calcio, se relaciona con la hipovitaminosis D e incrementa el catabolismo de los estrógenos. Además, los pacientes fumadores suelen tener menor masa corporal y menor actividad física. Existen evidencias sobre los efectos desfavorables del tabaco sobre el hueso (Valero, 2002).

j) Sedentarismo

El sedentarismo es considerado un factor de riesgo para fracturas. Por el contrario, el ejercicio físico periódico tiene un efecto positivo, induce leves ganancias de masa ósea en pacientes mayores de 60 años, fortalece la musculatura y disminuye el riesgo de caídas. Se sabe que la tracción produce un estímulo anabólico en el hueso correspondiente al grupo muscular ejercitado. El ejercicio físico, adecuado a la edad y características de cada persona, practicado de forma regular, es importante para mantener los huesos sanos. Son recomendables los ejercicios como: caminar, subir y bajar escaleras, danza, aeróbics y

natación. Sin embargo, están contraindicados los ejercicios que incluyan flexiones, saltos o movimientos bruscos (Hernández Laynes, 2007).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE OSTEOPOROSIS

En México existen pocas referencias oficiales o bibliográficas de la epidemiología de la osteoporosis. Uno de estos estudios lo realizó Villegas en 1998 en la Ciudad de México, quien buscó la correlación entre osteopenia y osteoporosis con las características morfométricas de los cuerpos vertebrales. Las conclusiones demostraron que las alteraciones degenerativas debidas a osteoporosis u osteopenia son frecuentes, incluso entre personas jóvenes (de Lago *et al.*, 2008).

En otra investigación realizada por Alfonso Murillo (1999) con 4,821 sujetos (4,467 mujeres y 354 hombres) aparentemente sanos, sin riesgo o factores conocidos de osteoporosis y edades entre 20 y 90 años. En el estudio se encontró una prevalencia de 16% de osteoporosis y 57% de osteopenia en mujeres mayores de 50 años de edad, con mayor prevalencia en mujeres del sureste del país. En el comparativo con estudios afines realizados en México, Mendoza Romo y su grupo reportaron una prevalencia de alteraciones en la DMO en 654 mujeres mayores de 40 años, de las cuales se observó osteoporosis en 16%, osteopenia en 41% y 43% sin alteraciones (de Lago *et al.*, 2008).

En México, la población mayor de 60 años de edad que requiere prevención o tratamiento de la osteoporosis es alrededor de 3.5 millones de personas, otros 6.7 millones entre 35 y 60 años sufren algún grado de osteopenia y 15 millones de individuos menores de 35 años llegarán a esa edad con alguna disminución en la masa ósea pico. Por tanto, la población total de México que podría requerir alguna intervención terapéutica por osteoporosis es, quizá, de alrededor de 24.5 millones de las que más o menos 18% se concentra en la Ciudad de México. Esto implica un problema prioritario que demanda la puesta en marcha de programas de diagnóstico, prevención y tratamiento oportunos (de Lago *et al.*, 2008).

2.4 DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS

2.4.1 Densitometría Ósea (DEXA)

El examen de densidad ósea, también llamada absorciometría de rayos X de energía dual (DXA o DEXA, por sus siglas en inglés) o densitometría ósea, es una forma mejorada de tecnología de rayos X que se utiliza para medir la pérdida ósea. DEXA es el estándar actual establecido para medir la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés). Existen dos tipos de equipos para DEXA (RSNA, 2007):

- a) Los dispositivos centrales de DEXA miden la densidad ósea en la cadera y la columna y por lo general se encuentran en hospitales y consultorios médicos. Los dispositivos centrales cuentan con una mesa lisa y grande y un “brazo” suspendido sobre la cabeza. El brazo puede deslizarse hacia afuera de manera que la mesa pueda ser utilizada como mesa de tratamiento o silla de examen para los exámenes de rutina de los pacientes.
- b) Los dispositivos periféricos de DEXA (pDEXA) miden la densidad ósea en la muñeca, el talón o el dedo.

La máquina para DEXA envía un haz delgado e invisible de dosis baja de rayos X con dos picos de energía distintos a través de los huesos que son examinados. Un pico es absorbido principalmente por el tejido blando y el otro por el tejido óseo. La cantidad de tejido blando puede sustraerse del total y lo que resta es la densidad mineral ósea del paciente. Las máquinas DEXA cuentan con un software especial que computa y visualiza las mediciones de densidad ósea en un monitor de computadora. Los resultados de sus exámenes se darán bajo dos puntajes (RSNA, 2007):

- ☞ Puntuación T: este número muestra la cantidad ósea que tiene en comparación con un adulto joven del mismo género con masa ósea máxima. Una puntuación superior a -1 se considera normal. Una puntuación entre -1 y -2,5 se clasifica como osteopenia, la primera fase de la pérdida ósea. Una puntuación inferior a -2,5 se define como osteoporosis. La puntuación T se utiliza para calcular el riesgo que tiene de desarrollar una fractura (RSNA, 2007).

☞ Puntuación Z: este número refleja la cantidad ósea que tiene en comparación con otras personas de su grupo étnico y del mismo tamaño y género. Si esta puntuación es excepcionalmente baja o alta, puede indicar la necesidad de exámenes médicos adicionales (RSNA, 2007).

2.4.2 Marcadores del Remodelado Óseo

El remodelado óseo puede valorarse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea o bien, de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de constituyentes de la sangre y la orina, denominados marcadores bioquímicos del remodelado óseo. Éstos son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos (células formadoras de hueso) o los osteoclastos (células que reabsorben hueso), o bien productos que se originan durante la formación o la degradación del colágeno tipo 1, la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso. A los marcadores relacionados con los osteoclastos se les denomina marcadores de resorción. Los marcadores relacionados con los osteoblastos y que reflejan la actividad osteoblástica se denominan marcadores de formación ósea (Álvarez, 1998).

2.4.3 Homocisteína

Existen estudios epidemiológicos que han demostrado asociación entre los niveles totales plasmáticos elevados de homocisteína (Hcy) y fracturas osteoporóticas en mujeres y hombres ancianos. La noción de que la Hcy juega un papel en el metabolismo óseo ha sido respaldada por estudios que examinan la relación entre un polimorfismo en el gen de la metilenetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la densidad mineral ósea. Sin embargo, la relación exacta entre Hcy total y BMD es incierta (Morales, 2009).

La Hcy es un aminoácido sulfurado generado en casi todos los tejidos humanos. Es producto del metabolismo intermedio de la metionina. Aproximadamente 80% de la Hcy se encuentra unida a proteínas; el resto se encuentra en tres formas: La forma oxidada o dímero de Hcy, la homocisteína desulfurada mixta y la homocisteína libre. Todas estas formas son colectivamente llamadas homocisteína total (Morales, 2009).

La Hcy normalmente no circula en grandes cantidades pues puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Es metabolizada fundamentalmente a través de 2 posibles vías: la remetilación y la transulfuración (Figura 3) (Menéndez, 1999).

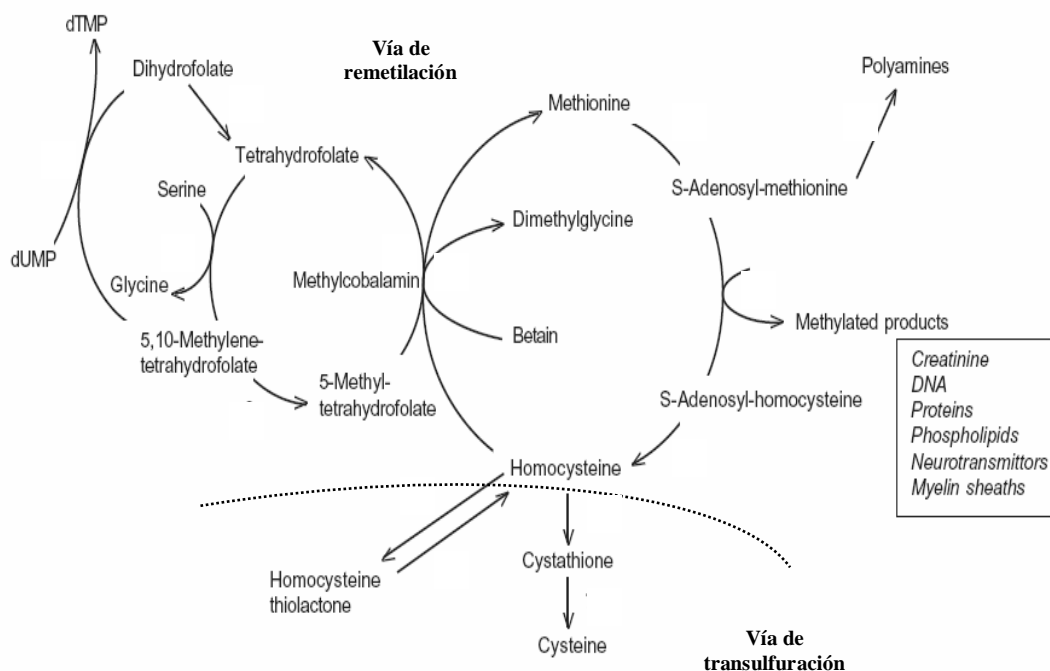


Figura 3. Metabolismo de la homocisteína (Hultdin, 2005)

La vía de remetilación permite la recuperación de metionina. Se trata de una reacción catalizada por la homocisteína metiltransferasa (también denominada metionina sintasa) y representa un punto metabólico con peculiaridades que le confieren singular importancia (Menéndez, 1999). Se produce una interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B, la vitamina B₁₂, que en forma de metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la Hcy; la folacina, que en forma de N⁵-metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la metilcobalamina y la vitamina B₆, en la forma de fosfato de piridoxal (PLP), como cofactor en el proceso de regeneración del N⁵-metiltetrahidrofolato (Selhub, 1999).

La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación y permite la síntesis del aminoácido cisteína. Su reacción clave es la catalizada por la cistationina β -sintasa, que tiene como grupo prostético al PLP, derivado de la vitamina B₆. Estas vías son dependientes de ácido fólico y vitamina B12 (Menéndez, 1999).

Se ha observado que alteraciones en el ADN debido a carencia de ácido fólico altera a los genes responsables de producir un tejido colágeno de buena calidad y esta alteración del colágeno provoca una fragilidad ósea que lleva a la osteoporosis (Bravo, 2004). Al existir una disminución del ácido fólico, hay una relación inversa con la Hcy produciendo hiperhomocisteinemia (HHcy) (Selhub, 1999). También se ha observado una relación más directa, siendo que la Hcy en la sangre parece ser un factor de riesgo al afectar la unión de la colágena tipo I, mediante una unión tiol (McLean *et al.*, 2004). Al interferir con la unión de la colágena, la homocisteína causa defectos en la matriz del hueso. Como resultado, la formación normal del hueso es severamente afectada, incrementando el riesgo de una fractura (Skeen, 2004).

Existen factores relacionados a la HHcy como el sexo masculino, tabaquismo, consumo de café, falta de ejercicio y edad adulta. El consumo de alcohol y los niveles de creatinina sérica son dos determinantes adicionales. Actualmente el papel de la Hcy en el metabolismo óseo está pobremente entendido. En general existen 4 posibles caminos en los que la Hcy puede afectar al hueso. Primero, la Hcy obstruye la formación de hueso por una inhibición de la formación /diferenciación del osteoblasto y/o una reducción de la actividad de los osteoblastos. Segundo, la Hcy puede afectar la resorción ósea por una aumentada formación/diferenciación de osteoclastos. Tercero, los mecanismos vasculares pueden causar una perfusión ósea reducida con una alteración subsecuente en la función de osteoblastos y osteoclastos. La última posibilidad es que la Hcy interactúe directamente con las proteínas de la matriz extracelular llevando a cambios estructurales y una estabilidad reducida (Morales, 2009).

La información clínica sugiere que los niveles elevados de Hcy en ancianos afectan el metabolismo óseo. El aumento en los marcadores de resorción sin cambios en los

marcadores de formadores de hueso indican que la Hcy está involucrada en la resorción ósea, la cual es dependiente del sistema OPG/sRANKL. Lo anterior significa que la formación y activación de osteoclastos y osteoblastos está regulada por la osteoprotegerina y el activador de receptor del ligando para NF- κ B (RANKL) un activador mayor de los osteoclastos. El estudio sugiere que la Hcy forma puentes disulfuro con grupos SH y modifica la actividad biológica del OPG. Los experimentos en animales y en células cultivadas apoyan la hipótesis de la resorción ósea estimulada por Hcy (Morales, 2009).

III. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis constituye un problema de salud pública asociado al incremento de la esperanza de vida de la población. La cantidad de masa ósea puede conocerse mediante la técnica de densitometría, utilizando métodos electrónicos y de ultrasonido, siendo el más aceptado el de rayos X con doble energía, pero con el inconveniente del costo elevado y equipo especializado. Estos métodos tienen un gran valor para el diagnóstico inicial pero grandes limitaciones para determinar cambios a corto plazo y por ello se ha tratado de complementarlos con determinaciones bioquímicas que puedan señalar los cambios en la dinámica metabólica del hueso. Las técnicas bioquímicas se realizan tanto en sangre como en orina, con toda precisión cuantifican la remodelación ósea que en esencia refleja la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos, se pueden obtener los resultados el mismo día de la prueba, a un menor costo y permiten evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico (Leobardo, 2003).

Existen algunas evidencias sobre la relación de Hcy plasmática y daño óseo sin embargo, los datos no son suficientes para la población mexicana. Los resultados obtenidos del presente estudio contribuirán a comprender la relación entre Hcy y daño óseo en mujeres menopáusicas de Querétaro.

IV. HIPÓTESIS

Los niveles de homocisteína plasmática se encontrarán incrementados en pacientes con osteopenia y/o osteoporosis.

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la relación entre homocisteinemia y daño óseo en mujeres menopáusicas.

Objetivos Específicos

1. Determinar la concentración plasmática de la homocisteína en mujeres con menopausia viviendo en la ciudad de Querétaro.
2. Obtener los valores de T score para columna y cadera a través de densitometría ósea en mujeres con menopausia viviendo en la ciudad de Querétaro.
3. Determinar la relación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y daño óseo.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

Características y tamaño de muestra

En este estudio se contó con un total de 56 mujeres adultas viviendo en Querétaro que cubrieron con todos los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- ☞ Mujeres adultas mayores de 40 años
- ☞ Vivir en Querétaro.
- ☞ Aparentemente sanas, sin presentar alguna enfermedad ya detectada.

Criterios de exclusión

- ☞ Presentar alguna prótesis, marcapasos o placa metálica en el cuerpo o la falta de algún miembro.
- ☞ Estar tomando algún reemplazo hormonal

Criterios de eliminación

- ☞ No contar con el historial clínico completo
- ☞ No haberse realizado los análisis de sangre.

Reclutamiento y procedimientos generales

El reclutamiento se hizo en la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, Campus Juriquilla. Se invitaron a mujeres mayores de 40 años del municipio de Querétaro, de las colonias La Cañada en el Municipio de El Marqués, Satélite y Cerrito Colorado en la delegación Félix Osores.

A las candidatas se les realizó un cuestionario y una vez aceptadas se les explicó a detalle en que consistía el estudio y se les dio a firmar una carta donde daban su consentimiento y aceptaban que se les había explicado el propósito del estudio, los procedimientos, los beneficios y riesgos así como la confidencialidad.

A las personas que aceptaron participar, se les realizó una densitometría ósea diagnóstica de cuerpo completo para detectar osteoporosis u osteopenia. Por otro lado se les tomó muestra de sangre y se obtuvo el plasma para hacer el análisis de homocisteína. La sangre fue tomada en ayunas en tubos con EDTA. Se separó el plasma de las células mediante centrifugación a 2000 rpm por 10 minutos a 4° C en una centrifuga refrigerada (Precision 300R Termo Electron Corporation, Chateau Gontier, Francia) y se congeló a -80° C inmediatamente.

La determinación de Hcy plasmática se realizó por quimioluminiscencia en un equipo Immulite 2000 (Cat No. LKHO1) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Se consideró como hiperhomocisteinemia niveles iguales o mayores a 12 $\mu\text{mol/L}$.

Análisis estadístico. Para el análisis de datos se realizó una ANOVA para comparación de medias entre grupos (Tukey, $p \leq 0.05$) o con respecto a pacientes sanas (Dunnet, $p \leq 0.05$). Se realizó una correlación de Pearson entre las variables.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Análisis de resultados por grupos de edad de las pacientes

Para su estudio, la población de mujeres fue dividida en cuatro grupos en base a su edad, siendo el grupo 1 el de las participantes más jóvenes y el grupo 4 el de las de mayor edad (Figura 4). Se realizó una encuesta sobre los hábitos de las pacientes como parte de sus antecedentes clínicos, para determinar si presentaban factores de riesgo o preventivos con importancia para osteoporosis (Tabla 1). Las participantes del grupo 1 presentaron la mayor prevalencia de tabaquismo e ingesta de alcohol, que se consideran factores de riesgo para osteoporosis (Hernández Laynes, 2007), aunque también fue el grupo con mayor actividad física y consumo de vitaminas. Se encontró que el consumo de suplementos de calcio fue igual en los grupos 1 y 4, mientras que los grupos 1 y 2 presentaron el mismo porcentaje de mujeres bajo tratamiento de reemplazo hormonal (Figura 5).

La DMO determina la cantidad de hueso que existe en el esqueleto, una disminución de ésta puede llevar a una pérdida ósea correspondiente a osteopenia u osteoporosis. Existe una relación inversa entre la DMO y el riesgo de fractura, de manera que por cada desviación estándar que disminuye la DMO, el riesgo de fractura aumenta aproximadamente el doble (Riancho, 2008). En la Figura 6 se muestra la DMO por grupos de edad, se observó una tendencia a disminuir conforme la edad aumentaba, aunque no se encontró diferencia estadística significativa.

Se realizó un análisis del T-Score de cadera para determinar la presencia de osteoporosis y osteopenia (Figura 7), se encontró diferencia significativa ($p \leq 0.05$) entre los grupos 3 y 4. En relación a la distribución de la población de mujeres en base a su diagnóstico de osteoporosis y osteopenia en cadera por grupos de edad (Figura 8), se encontró que las pacientes más jóvenes tuvieron una prevalencia de osteoporosis del 4.7% y de osteopenia del 19%. Las mujeres entre 55 y 59 años de edad presentaron osteopenia (21.4%) pero no se presentaron casos de osteoporosis al igual que las mujeres de entre 60 y 64 años, las cuales tuvieron una prevalencia de osteopenia del 11.1%. Finalmente, las mujeres de más edad (65-79 años) presentaron 58.3% de osteopenia sin casos de osteoporosis.

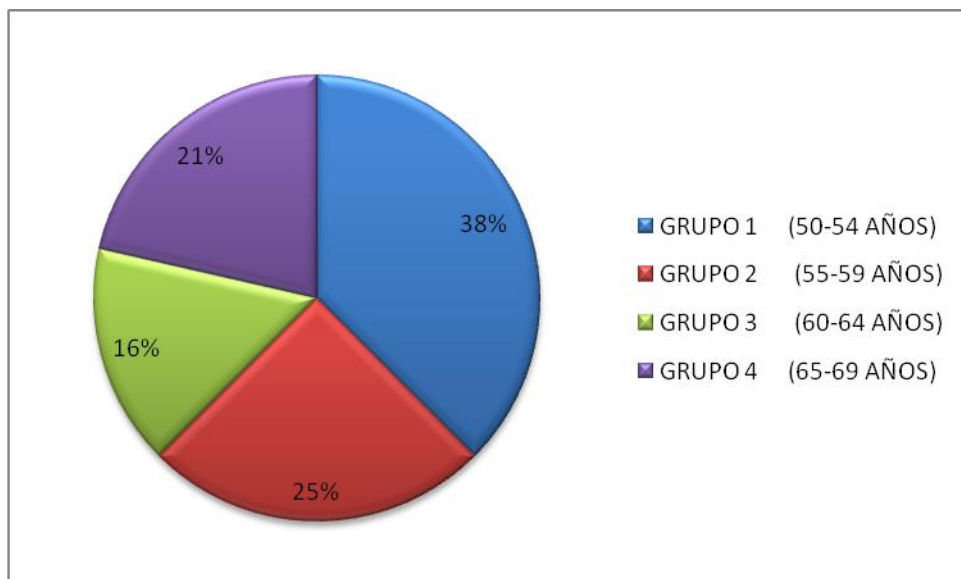


Figura 4. Distribución de la población por edades.

Tabla 1. Hábitos de la población en estudio (%).

	SI	NO
Tabaco	14.3	85.7
Alcohol	17.8	82.1
Actividad Física	57.1	42.8
Suplementación Vitamínica.	46.4	53.5
Suplementación con calcio	25	75
Reemplazo Hormonal	14.3	85.7

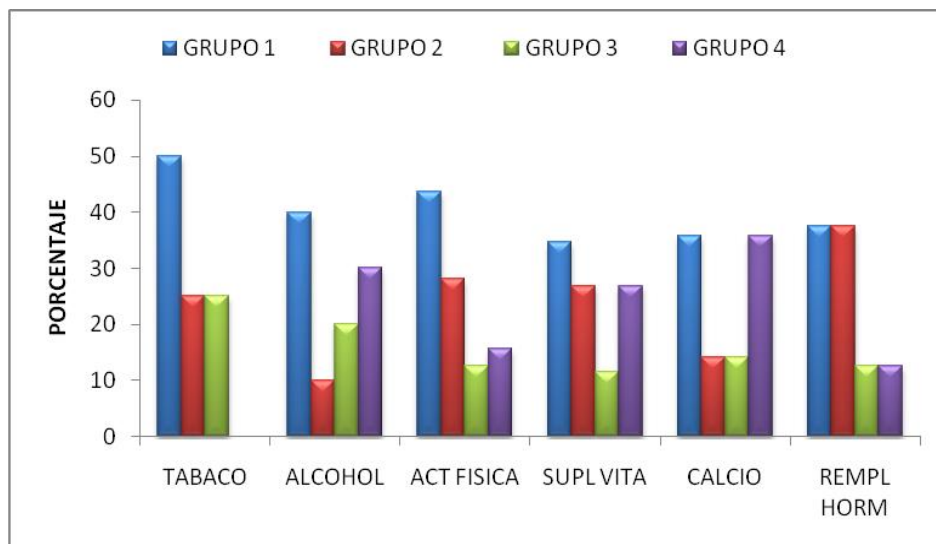


Figura 5. Distribución de hábitos de acuerdo a la edad.

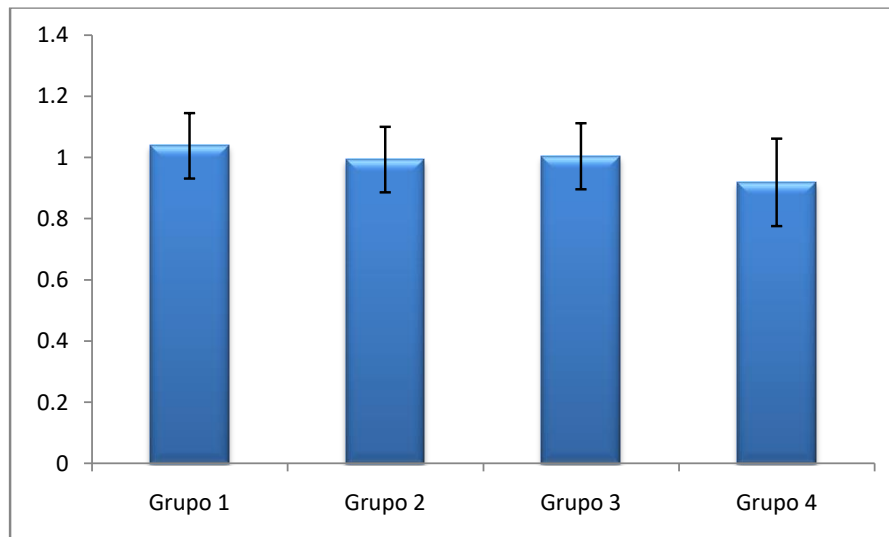


Figura 6. Densidad mineral ósea por grupos de edad. No se encontró diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

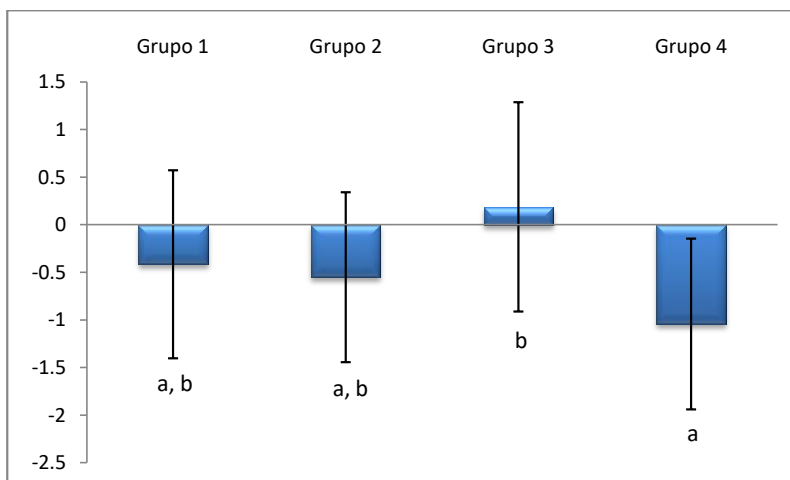


Figura 7. Niveles T-Score para cadera por grupos de edad. A partir del estudio por DEXA se determinó el valor de T-score para cadera. Letras minúsculas representan diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

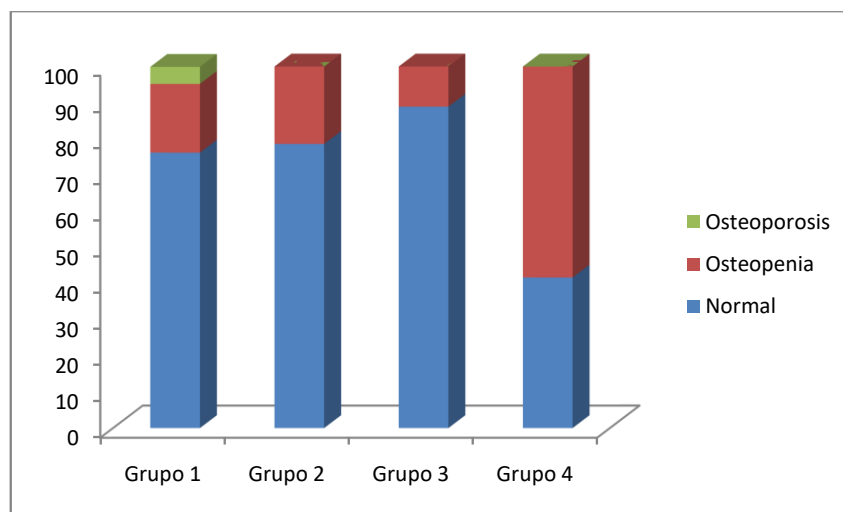


Figura 8. Distribución del diagnóstico de daño óseo para cadera por grupos de edad.

El hecho de que las mujeres más jóvenes presentaran la mayor prevalencia de osteoporosis puede estar relacionado también a que ellas son las que tienen el mayor consumo de tabaco y alcohol, los cuales se sabe incrementan el riesgo de osteoporosis. De acuerdo a los datos generados en este estudio se pudo comprobar también que la edad tiene un efecto importante en la aparición de osteopenia, pues las mujeres de mayor edad fueron las que presentaron mayor prevalencia de esta condición clínica.

En la Figura 9 se observa el diagnóstico de T score para columna. Las mujeres con mayor edad fueron las que presentaron la mayor prevalencia de osteoporosis en columna y las de edades entre 50 y 54 años la menor prevalencia ($p \leq 0.05$) (Figura 9). En cuanto a la distribución del diagnóstico por grupos de edad (Figura 10), se observó un aumento importante en la incidencia de osteoporosis a partir de los 65 años mientras que la osteopenia aumentó con la edad y se acentuó a partir de los 60 años. Para columna, el grupo 1 presentó 42.8% de osteopenia y 19% de osteoporosis, el grupo 2 presentó 57.1% de osteopenia y 14.2% de osteoporosis, el grupo 3 presentó 66.6% de osteopenia y 22.2% de osteoporosis y el grupo 4 presentó 25% osteopenia y 66.6%.

Al hacer un análisis de los niveles de homocisteína en las pacientes por grupo de edad no se observó diferencia estadística significativa ($p \leq 0.05$) (Figura 11). La homocisteína es un marcador sensible a diferentes patologías como hipertensión arterial, diabetes, problemas tiroideos, niveles de vitamina B12, entre otros (Sánchez, 2007). En este caso, los niveles de Hcy plasmática no mostraron diferencias entre los grupos de edad estudiados. En la población total se encontró una incidencia de 7.4% de hiperhomocisteinemia y por grupos de edad fue de 4.8%, 7.1%, 12.5 y 9.1% para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

Es importante considerar que la homocisteína debe analizarse inmediatamente y el nivel disminuye respecto al tiempo, lo máximo que puede durar congelada la muestra es un mes (IACA Laboratorios). El error y la degradación de marcadores bioquímicos en sangre y orina se incrementan con el número de veces que la muestra se descongela y se congela y el plazo máximo para su determinación es de un mes (Alsina, 2006).

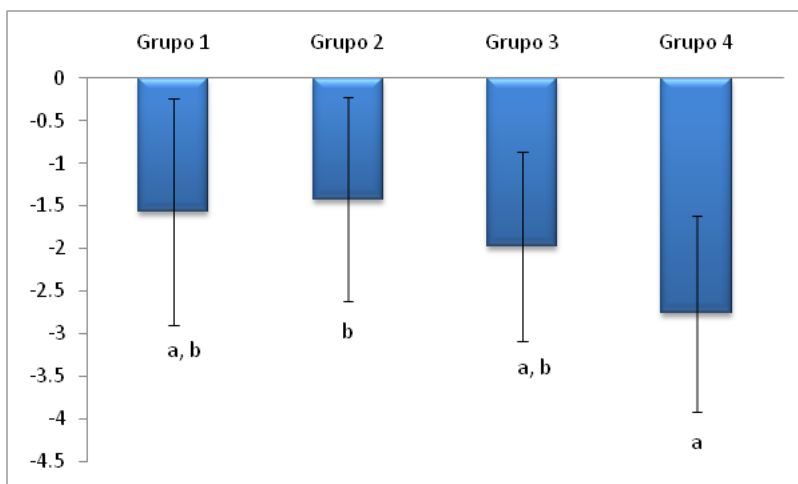


Figura 9. Niveles T-Score para columna por grupos de edad. A partir del estudio por DEXA se determinó el valor de T-score para cadera. Letras minúsculas representan diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

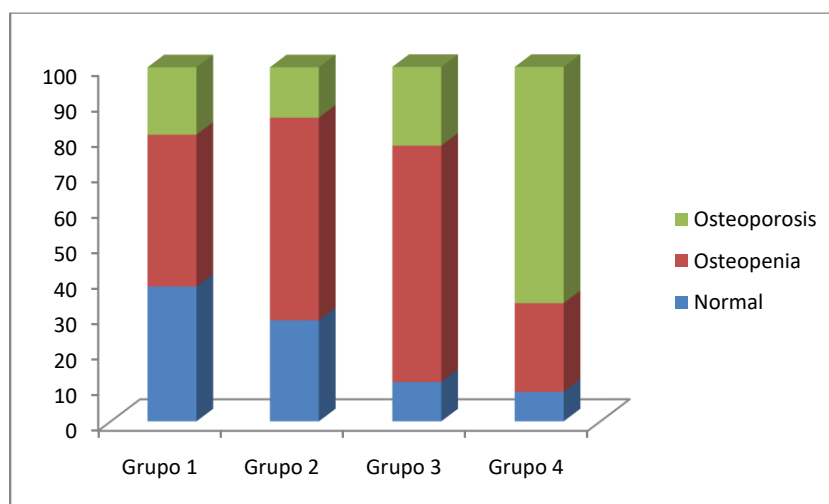


Figura 10. Distribución del diagnóstico de daño óseo para columna por grupos de edad.

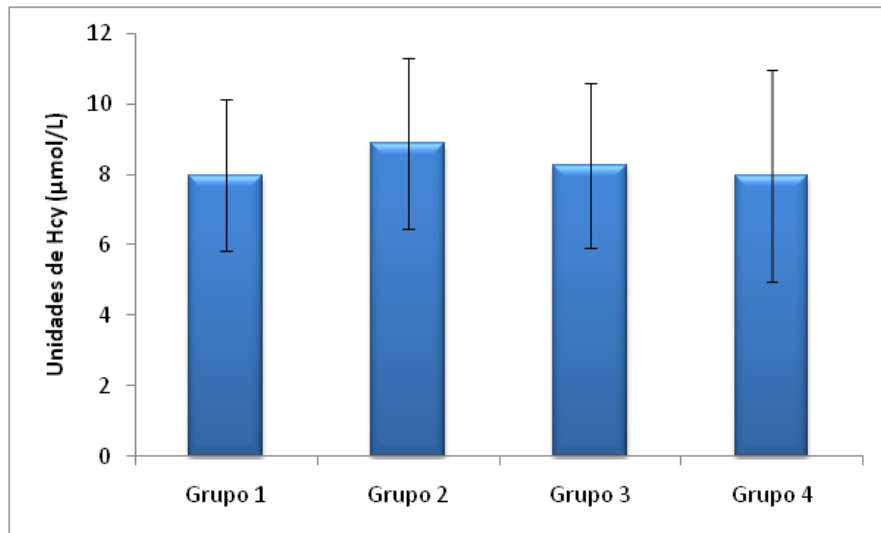


Figura 11. Niveles de Hcy por grupos de edad. Se determinaron los niveles de Hcy plasmática mediante quimioluminiscencia. No se encontró diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

De Lago y colaboradores (2008) realizaron un estudio en población abierta de la Ciudad de México de 5,924 personas mayores de 30 años. Encontraron que 18% de la población (80% mujeres y 20% hombres) padece osteoporosis mientras que el 34.5% (76% mujeres y 24% hombres) padece osteopenia. Sólo el 47.4% tuvieron huesos normales (76% mujeres y 24% hombres). Por su parte, López y colaboradores (2005) estudiaron la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas del IMSS mediante densitometría de antebrazo y encontraron un 20 y 23% para osteopenia y osteoporosis, respectivamente. En el presente trabajo se encontró una prevalencia de 26.78% de osteopenia y 1.78% de osteoporosis en cadera, mientras que en columna los valores fueron de 46.42% y 28.57% para osteopenia y osteoporosis, respectivamente. Las mujeres de 65 años en adelante presentaron las mayores prevalencias de osteopenia para cadera y osteoporosis para columna.

La columna es más susceptible a daño óseo por compresión mecánica y presenta una rápida descalcificación que se puede manifestar como desviación de la columna y pérdida de estatura (Ulloa Rodríguez, 2003) asimismo, la columna se afecta más rápido que la cadera (Martínez-Águila, 2008). Las fracturas vertebrales ocurren espontáneamente o son consecuencia de un trauma mínimo de la columna durante las actividades diarias, tales como flexionar hacia delante, levantar objetos o subir escaleras. Estas actividades pueden crear una carga de tipo compresivo que exceden la capacidad de carga disminuida de una vértebra osteoporóticas, sobreviniendo entonces la fractura (Cons-Molina, 2003). En el estudio OFELY, el 48% de las fracturas recogidas en una población de 671 mujeres postmenopáusicas se produjeron en mujeres con osteopenia (Sosa, 2006).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que las mujeres de mayor edad tienen una mayor probabilidad de padecer daños óseos en columna que pudieran resultar en fractura. Sin embargo, aunque el daño óseo en cadera es aparentemente menos severo, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se ha reportado que la fractura de cadera resulta especialmente importante, pues su tasa de mortalidad alcanza 20% durante el primer año (Mendoza, 2003).

7.2 Análisis de resultados por grupos de edad de la menopausia.

Como segundo criterio comparativo se agrupó a la población de estudio por grupos de acuerdo a la edad en la que iniciaron la menopausia. Cabe recordar que niveles bajos de estrógenos se han señalado como factor de riesgo importante de la osteoporosis. Con esto se obtuvieron 3 grupos: el grupo 1M que formado por personas que la menopausia antes de los 45 años, el grupo 2M que presentó menopausia entre 45 presentaron y 50 años y el grupo 3M que la presentó después de los 50 años (Figura 12).

La DMO entre los grupos de esta nueva clasificación se observa en la Figura 13. Al hacer un análisis estadístico entre estos grupos se puede observar diferencia significativa entre el grupo 1M y el 3M ($p \leq 0.05$). Esto sugiere que existe una mayor descalcificación en el grupo que tuvo su menopausia más joven, y que el riesgo disminuye conforme se tiene una menopausia más tardía, ya que la disminución de los niveles de estrógenos afecta las rutas de señalización para la formación de hueso (Reza Albarrán, 2004).

En cuanto a los valores de T score para cadera (Figura 14), se observó una tendencia a disminuir conforme la menopausia se presenta a mayor edad. Como se puede observar hay una diferencia significativa entre el grupo 1 y 3, lo que sugiere tendencia a una mayor descalcificación en la cadera al presentarse una menopausia a una edad temprana. En la Figura 15 se muestra el grado de afectación ósea por grupos. El grupo 1M presentó los mayores niveles de osteopenia con 45.4% y no presentó osteoporosis. El grupo 2M presentó 24.3% de osteopenia y 2.7% de osteoporosis mientras que el grupo 3 sólo presentó 12.5% de osteopenia. Los resultados obtenidos sugieren que la edad en la que se inicia la menopausia es determinante para padecer alteraciones óseas. Se ha documentado que la mujer postmenopáusica experimenta casi tres cuartas partes de todas las fracturas de cadera y tiene la incidencia más alta de fracturas ajustadas a la edad. Pocos años después de la menopausia la mujer pierde rápidamente masa ósea, lo que la coloca en un riesgo alto de fracturas (Zacarías, 2006).

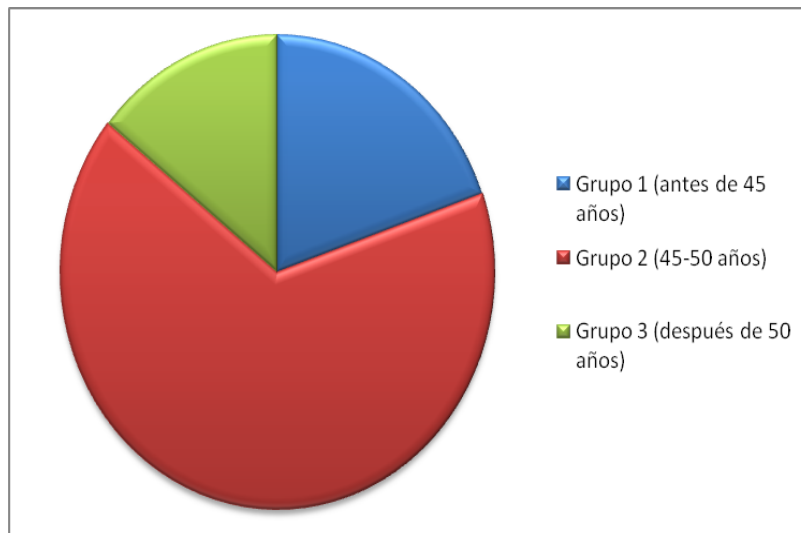


Figura 12. Distribución de la población por edad de la menopausia.

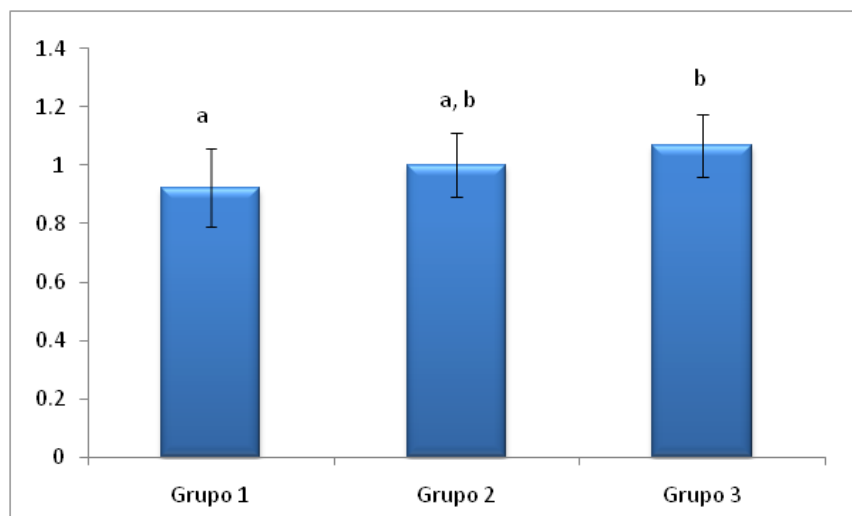


Figura 13. Niveles de Densidad ósea por grupos de edad de la menopausia. La DMO se determinó mediante DEXA. Letras minúsculas representan diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

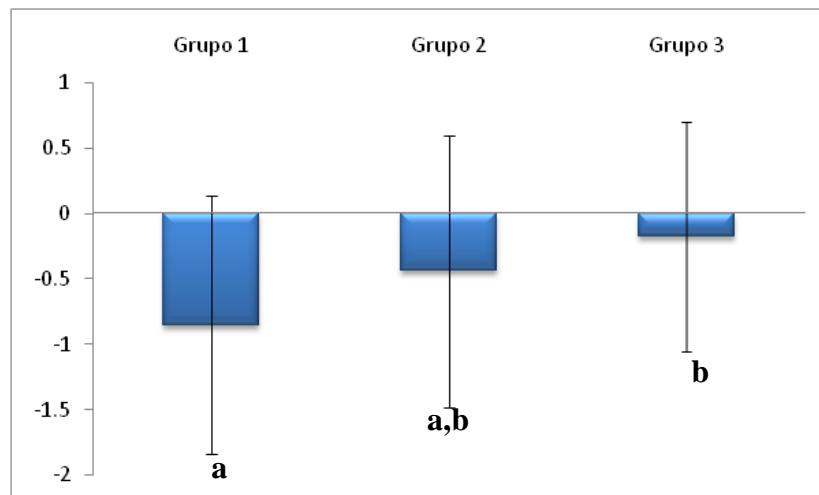


Figura 14. Niveles T-Score para cadera por grupos de edad de la menopausia. Letras minúsculas representan diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

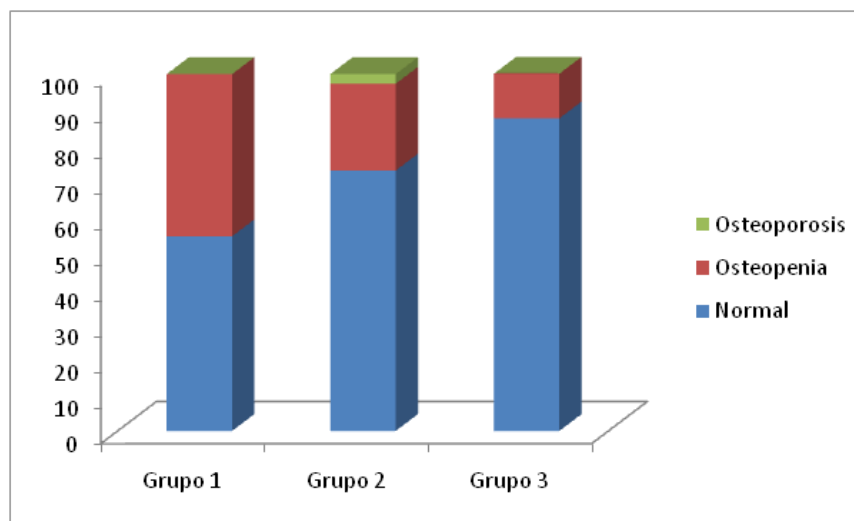


Figura 15. Distribución del DX de densitometría ósea para cadera por grupos de edad de la menopausia.

En el caso del T score de columna (Figura 16), se observó tendencia a disminuir conforme aumentó la edad en la que se presentó la menopausia, registrando diferencias estadísticas significativas entre los grupos 1 y 3 ($p \leq 0.05$). La distribución de afectación ósea en columna entre grupos se observa en la Figura 17. En este caso, se observa claramente el efecto de la edad en la que inició la menopausia y el nivel de padecimiento. El grupo 1M presentó 45.4% de personas con osteoporosis y 54.6% con osteopenia y ninguna normal, el grupo 2M presentó 24.3% con osteoporosis y 54% con osteopenia mientras que el grupo 3 presentó 12.5% con osteopenia y 12.5% con osteoporosis. Después de la menopausia se pierde progresivamente masa ósea y aumenta el riesgo de fracturas. Las microfracturas en los cuerpos vertebrales disminuyen la estatura y causan dolor (Malacara, 2003). A este tipo se les denomina fracturas de las vértebras por compresión y lo padecen aproximadamente el 50% de las mujeres mayores de 65 años de edad. Alrededor de dos terceras partes son asintomáticas. Las más comunes son las que ocurren en la vértebra torácica 12 y en las lumbares 1 a la 3 (Romaguera, 2002)

En la Figura 18 se muestran los resultados de los valores de homocisteinemia, los cuales presentaron valores promedio dentro de lo normal y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, sí se aprecia una tendencia a incrementarse los niveles de homocisteína sérica en las pacientes del grupo 1, que son las que presentaron una menopausia precoz y un mayor daño óseo. Esta tendencia disminuye conforme se tiene una menopausia más tardía. Se encontró una incidencia de hiperhomocisteinemia de 9.1% en el grupo 1 y 8.1% en el grupo 2, mientras que en el grupo 3 no se encontraron personas con niveles mayores a 12 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy plasmática.

7.3 Análisis de la relación entre tipos de daño óseo y correlación entre las variables de estudio

Finalmente, se realizó la comparación del total de pacientes respecto al grado de alteración ósea. En la Figura 19 se muestran las distribuciones de acuerdo al daño óseo en cadera y columna. Se observa que para cadera sólo el 2% de la población presentó osteoporosis y el 27% osteopenia (Figura 19A). Para columna, el 29% presentó osteoporosis y el 46% osteopenia (Figura 19B). Lo anterior muestra que el daño temprano se da en columna.

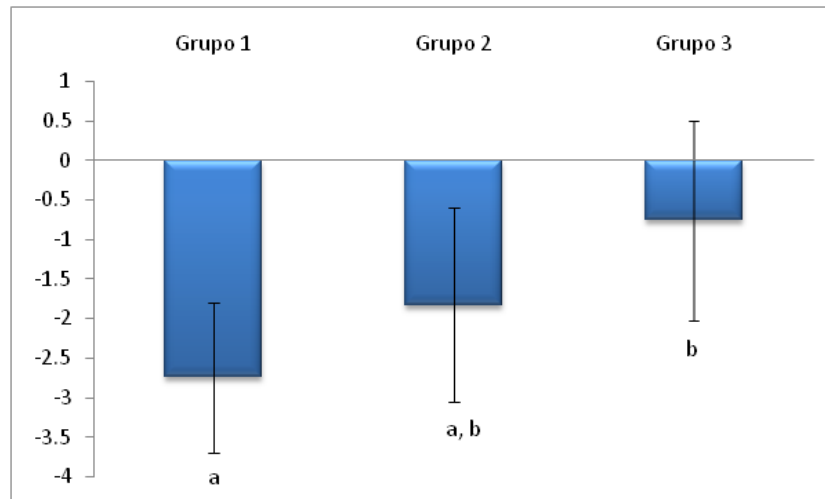


Figura 16. Niveles Tscore para columna por grupos de edad de la menopausia. El valor de T-score para columna se determinó mediante DEXA. Letras minúsculas representan diferencia estadística significativa (Tukey, $p \leq 0.05$)

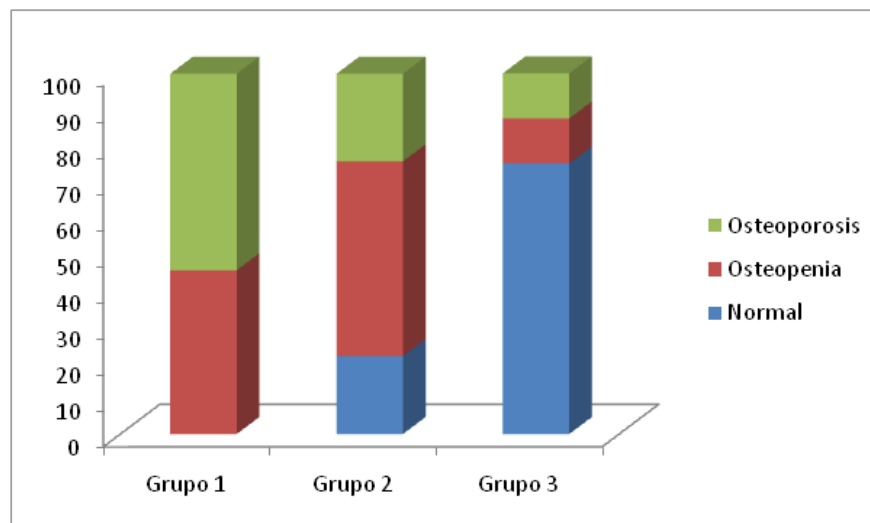


Figura 17. Distribución del DX de densitometría ósea para columna por grupos de edad de la menopausia.

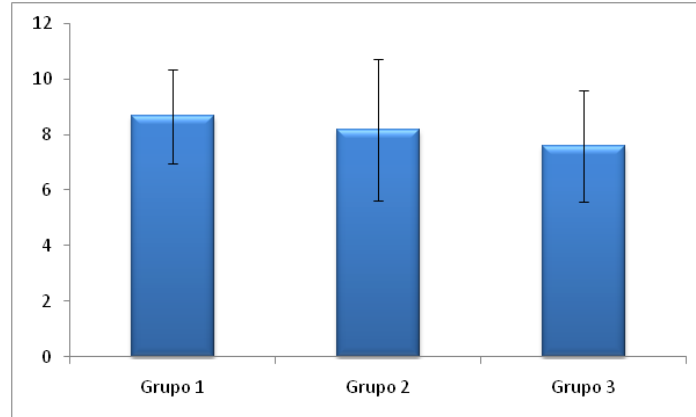
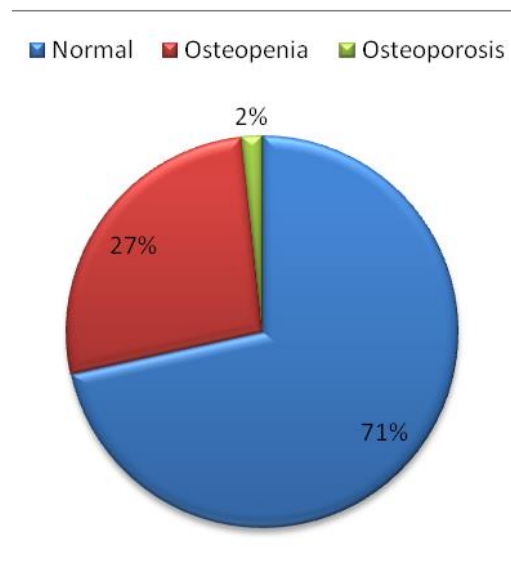


Figura 18. Niveles de Hcy por grupos de edad de inicio de la menopausia. Se determinaron los niveles de Hcy plasmática mediante quimioluminiscencia. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos (Tukey, $p \leq 0.05$).

A



B

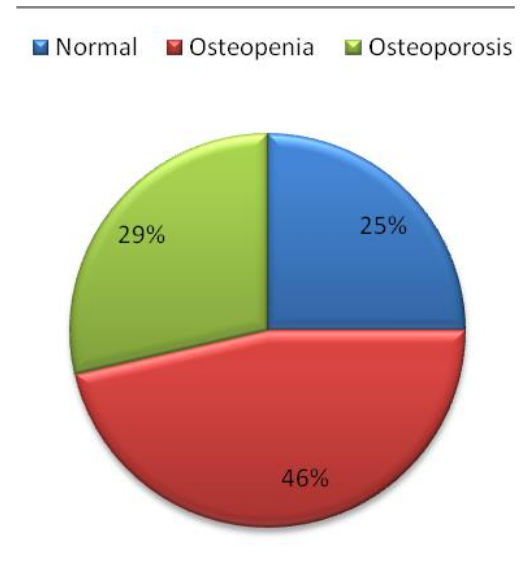


Figura 19. Distribución de daño en cadera (A) y columna (B) en la población en estudio.

Respecto a la combinación de afectación en hueso en las pacientes se observa que el 25% no presentaron padecimientos óseos, la osteopenia en columna fue la de mayor prevalencia con 37.5% seguido del padecimiento mixto de osteoporosis en columna y osteopenia en cadera con 17.8%. Llama la atención que ninguna paciente presentó sólo osteopenia u osteoporosis en cadera, estas afectaciones se presentaron combinadas entre ellas (Figura 20). Los niveles de DMO respecto al tipo de afectación se presentan en la Figura 21. Se observó diferencia significativa ($p \leq 0.05$) entre los diferentes tipos de padecimientos solos o mixtos. La menor DMO se presentó en pacientes con osteoporosis en columna y osteopenia en cadera.

El análisis de correlación de Pearson se muestra en la Tabla 2. Se observa que la edad de las pacientes correlacionó negativamente con el T score de columna y DMO. Lo anterior indica que conforme aumenta la edad de las pacientes existe una mayor descalcificación, principalmente en columna, provocando osteoporosis. Se encontró una correlación positiva con el IMC. La densidad mineral ósea presentó correlación positiva con el T-score de cadera y columna.

La edad de la menopausia presentó correlación positiva con la DMO, el T Score de cadera y de columna. El déficit de estrógenos produce un incremento en el número de unidades de remodelación ósea activadas por unidad de tiempo, interactuando con células del sistema inmune, primordialmente por aumento de la formación de osteoblastos y reducción de su apoptosis. Aunque existe un incremento en la respuesta de formación ósea, esta es inadecuada para el grado de resorción, ya que también existe un mayor grado de apoptosis de los osteoblastos, además de que existe un incremento de citoquinas inflamatorias que limitan la actividad de los osteoblastos maduros (Rincón y Díaz, 2007).

Se observó correlación negativa entre la Hcy y el T-score de cadera. Lo anterior puede atribuirse al hecho de que la Hcy, en niveles elevados, interactúa con los enlaces cruzados de colágeno, por lo que se eleva el riesgo de fractura (Kuo *et al.*, 2005). En un estudio se encontró la concentración de Hcy como un factor de riesgo importante para fractura de cadera en pacientes ancianos (McLean *et al.*, 2004).

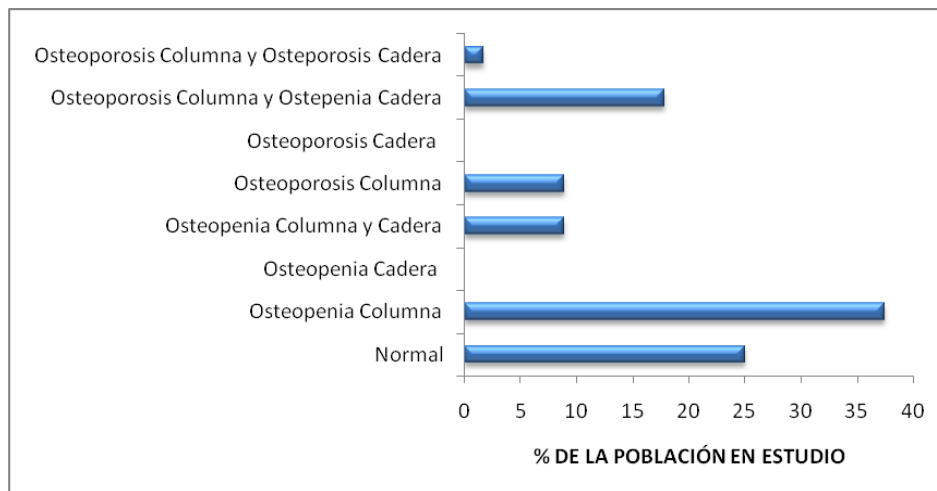


Figura 20. Distribución de daño óseo en la población en estudio.

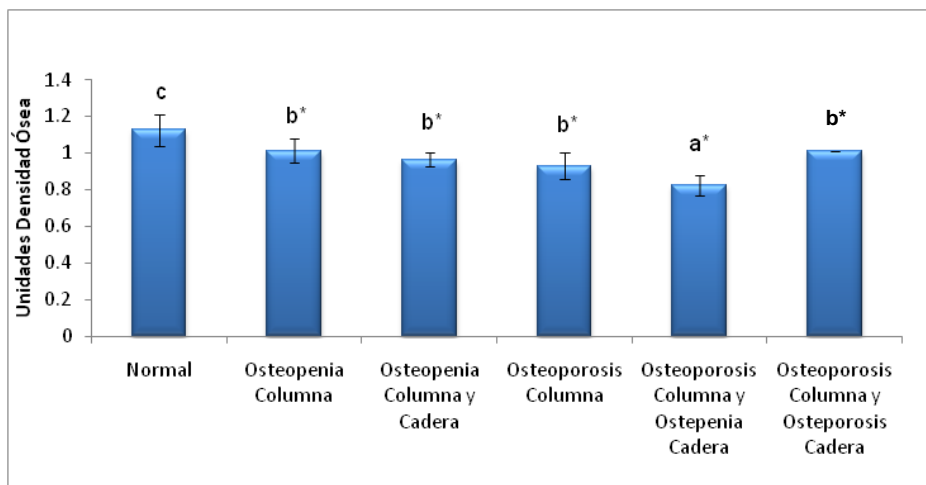


Figura 21. Niveles de densidad ósea respecto al daño óseo. Se relacionaron los casos que presentaron daño óseo combinado (cadera y columna) o aislado (cadera o columna). Las letras minúsculas representan diferencia significativa entre grupos (Tukey $p \leq 0.05$) y los asteriscos representan diferencia significativa de cada grupo respecto al grupo normal (Dunnett $p \leq 0.05$)

Tabla 2. Correlaciones de Pearson entre las variables de estudio.

		Correlations						
		EDAD	EDADMENOP	DO	HCY	TSCORECAD	TSOCRECOL	IMC
EDAD	Pearson Correlation	1	-.240*	-.319**	-.028	-.103	-.334**	.335**
	Sig. (1-tailed)		.042	.010	.421	.231	.007	.007
	N	53	53	53	53	53	53	53
EDADMENOP	Pearson Correlation	-.240*	1	.438**	-.118	.254*	.508**	-.266*
	Sig. (1-tailed)	.042		.001	.200	.033	.000	.027
	N	53	53	53	53	53	53	53
DO	Pearson Correlation	-.319**	.438**	1	-.159	.729**	.810**	.003
	Sig. (1-tailed)	.010	.001		.128	.000	.000	.493
	N	53	53	53	53	53	53	53
HCY	Pearson Correlation	-.028	-.118	-.159	1	-.271*	-.029	-.116
	Sig. (1-tailed)	.421	.200	.128		.025	.420	.205
	N	53	53	53	53	53	53	53
TSCORECAD	Pearson Correlation	-.103	.254*	.729**	-.271*	1	.596**	.312*
	Sig. (1-tailed)	.231	.033	.000	.025		.000	.011
	N	53	53	53	53	53	53	53
TSOCRECOL	Pearson Correlation	-.334**	.508**	.810**	-.029	.596**	1	-.154
	Sig. (1-tailed)	.007	.000	.000	.420	.000		.135
	N	53	53	53	53	53	53	53
IMC	Pearson Correlation	.335**	-.266*	.003	-.116	.312*	-.154	1
	Sig. (1-tailed)	.007	.027	.493	.205	.011	.135	
	N	53	53	53	53	53	53	53

*. Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

En otros estudios, utilizando el modelo de regresión de riesgo proporcional multivariado Cox, que es un análisis de predicción respecto a un riesgo específico a lo largo del tiempo (Salinas, 2008), se ha encontrado que el riesgo de fractura es de 1.4 por cada aumento 1 desviación estándar en los niveles de Hcy. Un incremento del nivel de Hcy al rango más alto por edad específica se asoció con un factor de riesgo de 1.9. Las asociaciones entre los niveles de Hcy y el riesgo de fractura parece ser independientes de la densidad ósea y de otros factores de riesgo para fractura (Morales, 2009).

Lo anterior sugiere que la Hcy plasmática pudiera ser utilizada para determinar riesgo de daño óseo en cadera pero no en columna. Por lo tanto la Hcy plasmática tiende a elevarse a mayor grado de daño óseo y no muestra ser indicador de resorción ósea temprana.

VIII. CONCLUSIONES

El 29% de la población estudiada presentó daño óseo en cadera y el 75% en columna. El riesgo de sufrir daño óseo aumentó con la edad de las participantes sin embargo, el grupo de menor edad fue el que presentó mayor incidencia de osteoporosis en cadera. Los hábitos de vida son factores importantes para la prevención o aparición de daño óseo, el grupo de participantes más jóvenes manifestó realizar mayor actividad física pero también mayor consumo de tabaco y alcohol lo que sugiere que estos hábitos pudieran estar afectando de forma importante la densidad mineral ósea.

La edad en la que se inició la menopausia fue más importante que la edad de la participante al momento del estudio. Las participantes que iniciaron la menopausia antes de los 45 años presentaron mayor daño óseo tanto en cadera como en columna. El 100% de estas participantes tuvo daño óseo en columna y casi el 50% en cadera mientras que para las participantes que iniciaron la menopausia después de los 50 años se presentó cerca del 30% y 10% de daño en columna y cadera, respectivamente.

Al relacionar los diferentes tipos de daño óseo se encontró que el tipo de daño más común fue la osteopenia en columna seguida de la combinación de osteoporosis en columna y osteopenia en cadera. Ninguna participante presentó daño único en cadera ya que en todos los casos el daño en cadera iban acompañados de daño en columna. Lo anterior indica que el daño en columna es anterior al de cadera.

Los niveles de Hcy plasmática se relacionaron inversamente con el T-score de cadera. El daño en cadera representa un mayor desgaste de hueso que el daño en columna, se presenta de forma tardía y se considera de alto riesgo con morbi-mortalidad elevada. El hecho de que los niveles de Hcy correlacionen con daño óseo en cadera indica que este marcador no es adecuado para la detección oportuna de osteoporosis ya que sólo se presentó cuando ya existía daño avanzado.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen L. 2003. Technical Procedure #5525.T. University of California. 1-11
- Alsina MJ. 2006. Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas. Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. 25(2):81-85
- Álvarez L. 1998. Marcadores del remodelado óseo. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral Óseo. Jarpyo S.A. 65-69
<http://www.unican.es/NR/rdonlyres/EB68B8BC-3AF3-46BC-96FF-AA2CC84834F4/47174/LIBRO.pdf>
- Arbonés G. 2003. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Nutrición Hospitalaria. 3:109-177
- Arzac Palumbo JP. 2000. Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica. Revista de Endocrinología y Nutrición. 8(2):73-76
- Barrera R. 2002. Actitud ante la osteoporosis. Revista Medicina General. 2(46): 601–612
- Bozal Carola B. 2006. Biología del osteocito. Actualiz Osteología. 2(1):19-21
<http://www.aaomm.org.ar/Cap05.pdf>
- Bravo S. 2004. Importancia de una vitamina, el ácido fólico, en prevención de malformaciones congénitas, problemas coronarios, accidentes vasculares cerebrales, cáncer y otras enfermedades. ANASH y afines. 1-9
- Cons Molina F. 2003. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. Revista Metabolismo Óseo y Mineral. 1 (3):123-130
- Christgau S. 2000. CrossLaps Séricos para el monitoreo de la respuesta a los tratamientos antirreptivos. Dinamarca. Rev. Bone. 26: 505-511

de Lago AA, Parada Tapia MG, Somera Iturbide J. 2008. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecología y Obstetricia de México*. 76(5):261-266

Evans Mark. 2004. Osteoporosis management. American Medical Association. 1-9

Greep O. 1990. Histología. El Ateneo S.A. Num edición. Mexico. 158-165

Hernández-Laynes N. 2007. Factores de riesgo para fracturas en mujeres mayores de 60 años. *Revista de Enfermería de Instituto Mexicano Seguro Social*. 15(1):39-45
<http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/262C4BA4-21C7-48F5-AFE9-11D57BFCBACD/0/RevEnf1062007.pdf>

Hernández V. 2003. Análisis de los Efectos de los Glucocorticoides sobre la Proliferación Celular y la Síntesis de Colágeno. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona. 11-220
http://www.tdx.cat/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0308105-091318//TESIS_MV_HDEZ_MIGUEL.pdf

Hultdin J. 2005. Homocysteine in cardiovascular disease with special reference to longitudinal changes. Umeå Universitet Medical Dissertations. 969:14

IACA Laboratorios. Recomendaciones para la obtención, conservación y transporte de muestras para prácticas de Hemostasia y Trombosis.
<http://www.iaca.com.ar/hemostasia.pdf> Última consulta 3/enero/2009

Junqueira LC. 1990. Histología Básica. Salvat S.A. Segunda Edición. México. 138-140

Kuo H, Sorond F, Chen J. 2005. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: A Systematic Review. *Journal of Gerontology*. (9):1190-1201.

Lafita J. 2003. Fisiología y fitopatología ósea. *Anales del sistema Sanitario de Navarra*. 26(3):7-17 <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup3/suple2a.html>

- Leobardo A. 2003. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre los marcadores bioquímicos de remodelación ósea y el eje somatotrópico en la postmenopausia. Acta Medica Grupo Ángeles Servicios de Salud. 1(1):18
<http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2003/am031e.pdf>
- López López A, Martínez JF, Flores Guerrero FJ. 2005. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres post menopáusicas.
<http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee-08-2005/documentos/56.htm>
- Malacara JM. 2003. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. Revista de Endocrinología y Nutrición. México. 11(2): 61-72
- Martínez-Águila. 2008. Diferencias en la frecuencia de osteoporosis según la región esquelética evaluada. Análisis de 987 mujeres posmenopáusicas remitidas a una unidad de densitometría. Reumatología Clínica. 1-3
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson E, Broe KE. 2004. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med. 350:2042-2049
- Mendoza Romo MA. 2003. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Revista Medica del IMSS. México. 41(3): 193-202
- Menéndez Cabezas A. 1999. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. Revista Cubana de Investigación Biomédica. 18(3):155-68
- Morales García M. 2009. Homocisteína y metabolismo óseo. El Residente 4(1):13-17
<http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2009/rr091d.pdf>
- Navarro Carrillo FO. 1999. Obtención de valores de referencia de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en personas de la Ciudad de Hermosillo, Sonora. Boletín Clínico del Hospital Infantil del Edo del Sonora. 16(1):29-38.
- Nelson DL. 2000. Lehninger principios de bioquímica. Ed.Omega. Cuarta Edición. 145

- Pardo Berdún. 2000. Osteoporosis. Educación para la Salud. 1-2
- Prats B. 1999. Osteoporosis. Cic Actual IXX's. (1):1-11 RSNA. Radiological Society of North America. 2007. Densitometría ósea.
<http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=dexa>. 1-4 Última consulta 3/enero/2009
- Reza Albarrán AA. 2004. Osteoporosis. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición. 12(3):123–163
- Riancho JA. 2008. Siete preguntas sobre la osteopenia. Revista Medica Clinica. Barcelona, España. 131(4):136-140 <http://www.scribd.com/doc/4324845/osteopenia>
- Rincón Sierra O, Díaz Yamal I. 2007. Patogénesis de la osteoporosis: Papel de los estrógenos. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 58(2):141-149
- Romaguera J. 2002. La Menopausia y la Osteoporosis. Publicación de Educación Médica Continuada. Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico. Monografía. 8-17
- Salinas L. 2008. Modelos de Regresión VI. Análisis de Supervivencia. Revista Ciencia & Trabajo. 28:75-78 <http://www.cienciaytrabajo.cl/pdfs/28/pagina%2075.pdf>
- Sánchez C. 2007. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica Nutrición Hospitalaria 22 (6). http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112007000800005&script=sci_arttext Ultima fecha de consulta 3/ene/2009
- Selhub J. 1999. Homocysteine Metabolism. Rev. Nutrition. 19:217-246
- Skeen C. 2004. Homocysteine, its role in bone loss and heart disease. Live Well Naturally. 1-3
- Sterens A. 1999. Histología humana. Ed. Harcourt Brace. 2º edición. Madrid, España. 234-236
- Sosa Henríquez M. 2006. El término osteopenia y el riesgo de fractura. Anales de Medicina Interna. Madrid, España. 23(4):151-152

Supervía IC. 2002. Efectos del hábito tabáquico sobre la masa ósea, remodelado óseo, hormonas sexuales y otras hormonas y eje parathormona-vitamina D y análisis de los efectos de la suspensión del tabaquismo. Tesis doctoral. UAB. 1-160

Ulloa Rodríguez E. 2003. Osteoporosis: generalidades y tratamiento. Centro Nacional de Información de Medicamentos. Costa Rica. 1-34

Valero C. 2002. Medidas generales en el tratamiento de la osteoporosis. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. 145-148.

Zacarías Castillo R. 2006. Osteoporosis en la menopausia: Consideraciones fisiopatológicas. Revista de Endocrinología y Nutrición. México. 14(3):156-158