

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DISMINUIDOS DE VITAMINA D Y  
HALLAZGOS EN DENSITOMETRÍA ÓSEA DE PACIENTES PREMENOPÁUSICAS  
SANAS.



Monografía de grado presentada por Manuel Alejandro Castillo Valerio y Ángel Luis  
Ventura Ramón para optar por el título de:

**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2020

## **CONTENIDO**

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Vitamina D	16
IV.1.1. Definición de Vitamina D	16
IV.1.2. Formación de Vitamina D	16
IV.1.3. Regulación de Vitamina D	20
IV.1.4. Acciones de la Vitamina D	20
IV.1.5. Requerimientos diarios de Vitamina D	23
IV.2. Metabolismo fosfocálcico	24
IV.2.1. Ion calcio	24
IV.2.2. Ion fosfato	25
IV.2.3. Regulación de la concentración de calcio	26
IV.2.4. Hormona paratiroidea (PTH)	26
IV.2.5. Regulación de la secreción de PTH	27
IV.2.6. Acciones de la PTH	27
IV.2.7. Calcitonina	28
IV.2.8. Efectos de la calcitonina	29
IV.3. Densidad mineral ósea (DMO)	29
IV.3.1. Hueso	29
IV.3.2. Mecanismo de calcificación ósea	32

IV.4. Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA)	32
IV.4.1. Definición	32
IV.4.2. Historia de la Densitometría Ósea	33
IV.4.3. Indicaciones	35
IV.4.4. Contraindicaciones	37
IV.4.5. Preparación del paciente	37
IV.4.6. Interpretación de resultados	38
IV.5. Menopausia	39
IV.5.1. Definición	39
IV.5.2. Fisiología de la menopausia	40
IV.5.3. Densidad mineral ósea y menopausia	41
IV.6. Vitamina D y densidad mineral ósea	43
IV.7. Epidemiología	44
IV.8. Prevención	45
IV.8.1. Prevención de la hipovitaminosis D	45
IV.8.2 Prevención de la disminución de la densidad mineral ósea	48
V. Conclusiones	51
VI. Recomendaciones	52
VII. Referencias	53
VIII. Anexos	58
VIII.1. Cronograma	58
VIII.2. Costos y recursos	59
VIII.3. Evaluación	60

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más profundo agradecimiento a Dios por otorgarme el gran privilegio de hoy poder culminar mi grado universitario, y empezar a construir sobre esta hermosa profesión una trayectoria que dé honra y gloria a Él. También agradezco al Ministerio de South Texas Children's Home y en especial a Joanna Berry, Bill y Liane Shuttlesworth, así como a Daniela Ozorio por creer en mí y brindarme su gran apoyo. A mis compañeros, hoy colegas por todo el cariño y ánimo recibido durante los momentos más difíciles de la carrera.

Manuel Alejandro Castillo Valerio

En primer lugar, quisiera agradecer a Dios por poder llegar a este punto en la carrera, y que me diera la capacidad de superar los obstáculos en el camino. También agradecer a mis padres, y en especial a mi madre, por su infinito apoyo y acompañamiento en todo momento. Gracias a los consejos de mis maestros y otros galenos que he conocido a lo largo de mis años de estudio y por sus enseñanzas recibidas. De igual forma agradecer la ayuda recibida por parte de la Dra. Lourdes Estrella y del Laboratorio Patria Rivas para la realización de este trabajo de investigación.

Ángel Luis Ventura Ramón

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado a Dios, mi familia, a mi novia, y a mis más cercanos amigos por su amor, comprensión y apoyo incondicional e invaluable durante todos estos años, sin ustedes esto no sería posible.

Manuel Alejandro Castillo Valerio

Dedico este trabajo de grado a mi mamá que siempre ha estado a mi lado, a mi madrina, Dra. Yaty Ramón, por sus consejos y guía en todo el camino. Igualmente, la dedico a mis compañeros y amigos que me han tendido la mano en tantas ocasiones.

Ángel Luis Ventura Ramón

## **RESUMEN**

La vitamina D es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de los niveles séricos del ion calcio, un componente esencial para la mineralización ósea y por ende primordial para la salud y la buena estructura de los huesos. Diversos estudios reportan una alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de niveles séricos de vitamina D en diversas edades, ambos sexos e incluso en áreas cercanas al ecuador, donde se esperarían tener niveles adecuados. También han sido reportados casos de densidad mineral ósea disminuida para la edad en mujeres premenopáusicas, hallazgo frecuente en la menopausia por la pérdida del factor protector hormonal, que conlleva a osteopenia u osteoporosis. La medición de la densidad mineral ósea mediante densitometría no se recomienda como tamizaje para mujeres premenopáusicas sanas, por lo que alteraciones de la misma pudieran estar asociados a niveles séricos inadecuados de vitamina D, que pudieran no ser identificados de manera temprana, por lo que es beneficioso determinar si existen correlaciones entre dichos niveles de vitamina D y hallazgos en densitometría ósea en estas mujeres.

**Palabras clave:** vitamina D, densitometría ósea, premenopausia.



## **ABSTRACT**

Vitamin D is the main steroid hormone that intervenes in the regulation of serum levels of calcium ion, an essential component for bone mineralization and therefore essential for the health and good structure of bones. Various studies report a high prevalence of insufficiency and deficiency of serum vitamin D levels at various ages, both sexes and even in areas near the equator, where adequate levels would be expected. Cases of decreased bone mineral density for age have also been reported in premenopausal women, a frequent finding in menopause due to the loss of the hormonal protective factor, which leads to osteopenia or osteoporosis. The measurement of bone mineral density by densitometry is not recommended as a screening for healthy premenopausal women, so its alterations could be associated with inadequate serum levels of vitamin D, which could not be identified early, so it is beneficial to determine if there are correlations between said levels of vitamin D and findings in bone densitometry in these women.

**Keywords:** vitamin D, bone density test, premenopause

## I. INTRODUCCIÓN

La vitamina D es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de los niveles séricos del ion calcio,<sup>1</sup> un componente esencial para la mineralización ósea y por ende primordial para la salud y la buena estructura de los huesos. Niveles disminuidos de esta pueden ser causa de niveles insuficientes de calcio en el organismo produciendo alteraciones en la concentración de calcio y otros minerales dentro de los huesos, medida como densidad mineral ósea, predisponiendo a los mismos a ser más débiles por alteraciones del metabolismo óseo.

Otro de los factores protectores de la densidad mineral ósea son los niveles de estrógenos de las mujeres en edad fértil, ya que contrarregulan a las células responsables de la resorción ósea, los osteoclastos. Dichos estrógenos presentan una disminución significativa una vez la mujer llega a la menopausia, por ende, este efecto protector se pierde, y en la postmenopausia es frecuente presentar densidad mineral ósea disminuida. En estas pacientes, la densidad mineral ósea puede ser valorada a través de la Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA), estudio conocido como Densitometría Ósea. Sin embargo, la estimación de la densidad mineral ósea por DEXA no se recomienda en mujeres premenopáusicas, y sólo se justifica cuando existe algún antecedente de fractura por traumatismo leve, y en aquellas causas conocidas de pérdida ósea. Entre las causas secundarias de densidad mineral ósea disminuida para la edad en mujeres premenopáusicas está la deficiencia de Vitamina D.<sup>2</sup>

Diversos estudios han reportado que la incidencia y prevalencia de la hipovitaminosis D es muy alta, y de las mujeres, las más afectadas se encuentran en la adultez, donde todavía no se deben encontrar alteraciones de la mineralización ósea debido al factor hormonal protector. Empero, una vez estas mujeres alcancen la menopausia, en donde existe un aumento fisiológico de la resorción ósea, la hipovitaminosis D en dicha etapa de la vida, puede predisponer a la aparición más temprana de anomalías en la densidad mineral ósea, como lo es la osteoporosis, o la presencia de hallazgos más graves, como fracturas patológicas.

### I.1. Antecedentes

Ping Zhou, Jian Hu, Ping Xi, Ning Zhang, Bo Yang, Jie Zheng, Xiaoqin Wang, en el 2017, en China, con los objetivos de analizar la relación entre diversos índices (incluyendo vitamina D) y osteoporosis en mujeres perimenopáusicas de la región, y, de definir los factores de riesgo relacionados a la osteoporosis en la perimenopausia, para así aportar nuevas guías para una prevención y tratamiento efectivos en estos casos, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, en donde escogieron mujeres perimenopáusicas entre los 40 y 60 años de edad que se consultaron en el Hospital Afiliado de la Universidad de Xi'an Jiaotong, en un periodo de dos años y medio. Los resultados del estudio de la comparación de marcadores metabólicos óseos de participantes con diferentes niveles de 25(OH)D han demostrado que los participantes con diferentes niveles de 25(OH)D son solo diferentes en las edades y los niveles de PTH y calcio, mientras que no muestran diferencias significativas en los niveles de fósforo y DMO. Este estudio considera que la deficiencia de Vitamina D en mujeres perimenopáusicas de la región de Xi'an es muy común y no existe una correlación significativa entre la deficiencia de Vitamina D y el nivel de DMO. Por lo tanto, la medición simple de los niveles de marcadores metabólicos óseos, como calcio, fósforo, vitamina D y PTH, no puede reflejar realmente el estado de la DMO de las mujeres perimenopáusicas en esta región. <sup>3</sup>

Dr. Lavanya, Dr. Srikanth y Satya Chowdary, en el 2015, en la India, realizaron una investigación en donde se propusieron valorar los niveles de vitamina D y densidad mineral ósea de mujeres pre y postmenopausicas, de corte transversal, en donde treinta mujeres se encontraban en un grupo de edad de 20-40 años y, treinta y dos mujeres eran menopáusicas con tiempo después de la menopausia de 0-5 y 5-10 años. Se les midió la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, el calcio sérico y la densidad mineral ósea. Los resultados de este estudio observaron que el 40 por ciento de las mujeres premenopáusicas eran suficientes con vitamina D y el 60 por ciento restante mostraba una disminución en los niveles de vitamina D (el 46,70 por ciento eran vitamina D insuficientes y 13,30 por ciento tenían deficiencia de vitamina D); y que el 100 por ciento de las mujeres menopáusicas no eran suficientes con vitamina D.<sup>4</sup>

Zhaleh Shariati-Sarabi et col., en 2018 en Irán, con la intención de evaluar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres asintomáticas en el periodo de transición a la menopausia, determinaron la densidad mineral ósea (DMO) mediante Absorciometría de Energía Dual de Rayos X (DEXA) en 714 mujeres voluntarias perimenopáusicas asintomáticas, en un periodo de 4 años. Los resultados de la DMO del fémur indicaron que aproximadamente el 35 por ciento y el 8 por ciento de los participantes tenían osteopenia y osteoporosis, respectivamente. Los valores de DMO en las vértebras lumbares (L1 a L4) revelaron un 42 por ciento de osteopenia y un 12 por ciento de osteoporosis. Este estudio reveló que la prevalencia de osteopenia incluso en mujeres perimenopáusicas sanas no es infrecuente, y la pérdida de masa ósea puede comenzar antes de la edad de la menopausia. <sup>5</sup>

Zeinc y Álvarez en el 2012, realizaron un estudio en la República Dominicana, cuyo objetivo fue conocer los rasgos sociodemográficos y clínicos de su muestra con respecto a sus niveles de vitamina D. Se trató de un estudio observacional y descriptivo en donde se revisaron los expedientes clínicos de todo aquel que perteneciera al Plan Ejecutivo de Salud del Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada y de Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT) con una prueba de vitamina D sérica, en un periodo de 12 meses. Se reportó que el 54 por ciento de los 125 pacientes estudiados presentaron hipovitaminosis D, y el 39.2 por ciento de toda la muestra resultaron ser mujeres con deficiencias de vitamina D. El grupo de edad que más presentó la hipovitaminosis fue entre 36 y 50 años (28 por ciento), las ocupaciones más frecuentes en donde se encontró hipovitaminosis fueron relacionadas a áreas de negocios (39.2 por ciento), el hábito tóxico más prevalente en el grupo que presentó la hipovitaminosis fue el consumo de alcohol (23.6 por ciento) y el antecedente patológico personal más frecuentemente encontrado en el grupo con la hipovitaminosis D fue de tipo cardiovascular (15 por ciento). Reportando entonces que las mujeres son 2 veces más propensas a tener deficiencias de vitamina D que los hombres, y que las personas entre 36 y 50 años de edad y los que trabajan en áreas de negocios son los grupos de personas más susceptibles a tener deficiencia de vitamina D; sin embargo, no se pudo establecer relación entre el consumo de alcohol y los antecedentes cardiológicos con los niveles alterados de vitamina D. <sup>6</sup>

Despradel, L. y Paz, A., en el 2016, en la República Dominicana, con la finalidad de determinar los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo, realizaron un estudio transversal y observacional de carácter descriptivo en el cual, posterior a la medición del índice de masa corporal (IMC) y de la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac) para la identificación y clasificación de los pacientes, correlacionaron sus niveles de vitamina D con la obesidad o diabetes que presentaban. Reportaron que, de los 82 pacientes estudiados en la Clínica Corazones Unidos, Santo Domingo, República Dominicana, 36 eran mujeres que tenían deficiencia de vitamina D (descrita como nivel sérico de 25-hidroxivitamina D <20 ng/ml), correspondiendo al 53.7 por ciento de todas las mujeres que formaron parte del estudio. <sup>7</sup>

## I.2. Justificación

En las mujeres pre y perimenopáusicas, aun existiendo el factor protector de los estrógenos, se ha reportado que se puede presentar densidad mineral ósea disminuida.<sup>5</sup> Dichos hallazgos en la densitometría pueden tener una relación con la alta prevalencia de niveles disminuidos de vitamina D sérica en estas mujeres. Es necesario encontrar si existe una correlación directa entre la densidad mineral ósea de la mujer premenopáusica y sus niveles plasmáticos de vitamina D, para así reenfocar el manejo de la hipovitaminosis D, de simplemente corregir niveles deficientes o insuficientes, a tomar una conducta profiláctica frente a problemas del metabolismo óseo, ya que de igual forma puede existir una relación con la evolución de dicho hallazgo en la densitometría ósea a osteopenia u osteoporosis en la menopausia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema de salud global que afecta a más de un billón de personas a nivel mundial.<sup>8</sup> En una revisión de 195 estudios donde se incluyeron más de 168,000 participantes de 44 países, el 88 por ciento de las muestras evaluadas tenía niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml; el 37 por ciento tienen valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7 por ciento tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml.<sup>9, 10</sup>

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D no pueden subestimarse. Existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y una innumerable cantidad de enfermedades agudas y crónicas incluyendo preeclampsia, caries dentales, periodontitis, desórdenes autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, cánceres letales, diabetes mellitus tipo 2, trastornos neurológicos y, principalmente, trastornos del metabolismo óseo.

Sobre Latinoamérica y el Caribe, en una revisión sistemática del 2013, se evaluó la prevalencia de déficit de Vitamina D en poblaciones sanas de todas las edades, y los valores deficientes (<20ng/dL) se reportaron entre 20 y 40 por ciento.<sup>11</sup>

En la República Dominicana se ha reportado que hasta el 53.7 por ciento de las mujeres presentan deficiencias de vitamina D, que las mujeres son 2 veces más propensas a tener deficiencias de vitamina D que los hombres, y que el grupo de edad en general más afectado es de 36 a 50 años, que en la mujer corresponde con la edad fértil (premenopausia).<sup>6, 7</sup>

Considerando la alta prevalencia de niveles séricos insuficientes y deficientes de vitamina D a nivel mundial y nacional, y que no se recomienda la realización de la densitometría ósea en pacientes premenopáusicas como tamizaje, y no se conoce otro factor predictivo para determinar la densidad mineral ósea en estas mujeres, con la intención de buscar la relación de la masa ósea con otro factor medible, nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Existe una correlación entre los niveles séricos disminuidos de vitamina D y hallazgos en densitometría ósea de pacientes premenopáusicas sanas?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. General**

1. Exponer bibliográficamente la correlación que puede haber entre los niveles séricos disminuidos de vitamina D con hallazgos en una densitometría ósea en mujeres premenopáusicas sanas.

#### **III.2. Específicos**

1. Aportar datos de interés acerca de las variables implicadas en el estudio: vitamina D y densitometría ósea, y cómo pueden relacionarse en la paciente sana.
2. Generar curiosidad sobre el tema en profesionales de la salud.
3. Impulsar la realización de otros estudios complementarios que den soporte al presente, con la realización de un experimento de campo adecuado.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Vitamina D

#### IV.1.1. Definición

La vitamina D, vitamina D3 o colecalciferol ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo, como también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como sobre la resorción de hueso. Sin embargo, la vitamina D no es, por sí misma, la sustancia activa que provoca estos efectos: la vitamina D debe convertirse primero, mediante reacciones sucesivas en el hígado y en el riñón, en el producto final activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también denominado 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol.<sup>1</sup>

La 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasis del ion mineral calcio. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena.<sup>12</sup>

#### IV.1.2. Formación de Vitamina D

1. Varios compuestos derivados de los esteroides pertenecen a la familia de la vitamina D y todos ellos realizan más o menos las mismas funciones. El más importante es el colecalciferol y se forma en la epidermis como resultado del desdoblamiento fotoquímico del 7-dehidrocolesterol, sustancia que se encuentra en la piel en condiciones normales, que se convierte en la denominada pre-vitamina D y rápidamente al colecalciferol, por la radiación de los rayos ultravioleta B de longitud de onda entre 290 y 315 nm de la luz solar. En consecuencia, una exposición adecuada a la luz solar evita el déficit de vitamina D. Sin embargo, una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, porque la pre-vitamina D<sub>3</sub> y vitamina D<sub>3</sub> sintetizadas en exceso se degradan en la piel a metabolitos biológicamente inactivos.<sup>13</sup>

La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en



los últimos decenios han llevado a que cada vez se confíe más en las fuentes alimentarias de vitamina D.<sup>12</sup>

Los otros compuestos de vitamina D que ingerimos con la comida son idénticos al colecalciferol formado en nuestra piel, excepto porque contienen sustituciones en uno o más átomos que no afectan la función. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales enriquecidos y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia que la producida por la piel por medio de las hidroxilasas hepática y renal de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina  $\alpha$  que se sintetiza en el hígado.<sup>1, 12</sup>

2. El colecalciferol sufre un primer paso de activación en el hígado mediante una reacción de hidroxilación por enzimas similares a las del citocromo P450, llamadas colecalciferol-25-hidroxilasa, que se encuentra en las mitocondrias y en los microsomas, convirtiéndose en 25-hidroxicolecalciferol o 25-hidroxivitamina D. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88 por ciento de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03 por ciento se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La semivida de la 25(OH)D es de casi dos a tres semanas; sin embargo, se acorta sobremanera cuando se reducen las concentraciones de proteína transportadora de vitamina D, como puede ocurrir cuando aumentan las pérdidas urinarias de proteínas en el síndrome nefrótico.<sup>12</sup>

El proceso está limitado, debido a que el 25-hidroxicolecalciferol ejerce un efecto inhibitorio mediante retroalimentación sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroalimentación tiene una importancia extrema por dos razones:

- Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma, permitiendo que se pueda aumentar la ingestión de vitamina D3 muchas veces sin alterar los niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol, y, por ende, controla que no haya ninguna actividad excesiva de vitamina D, aunque su ingesta sea abundante.

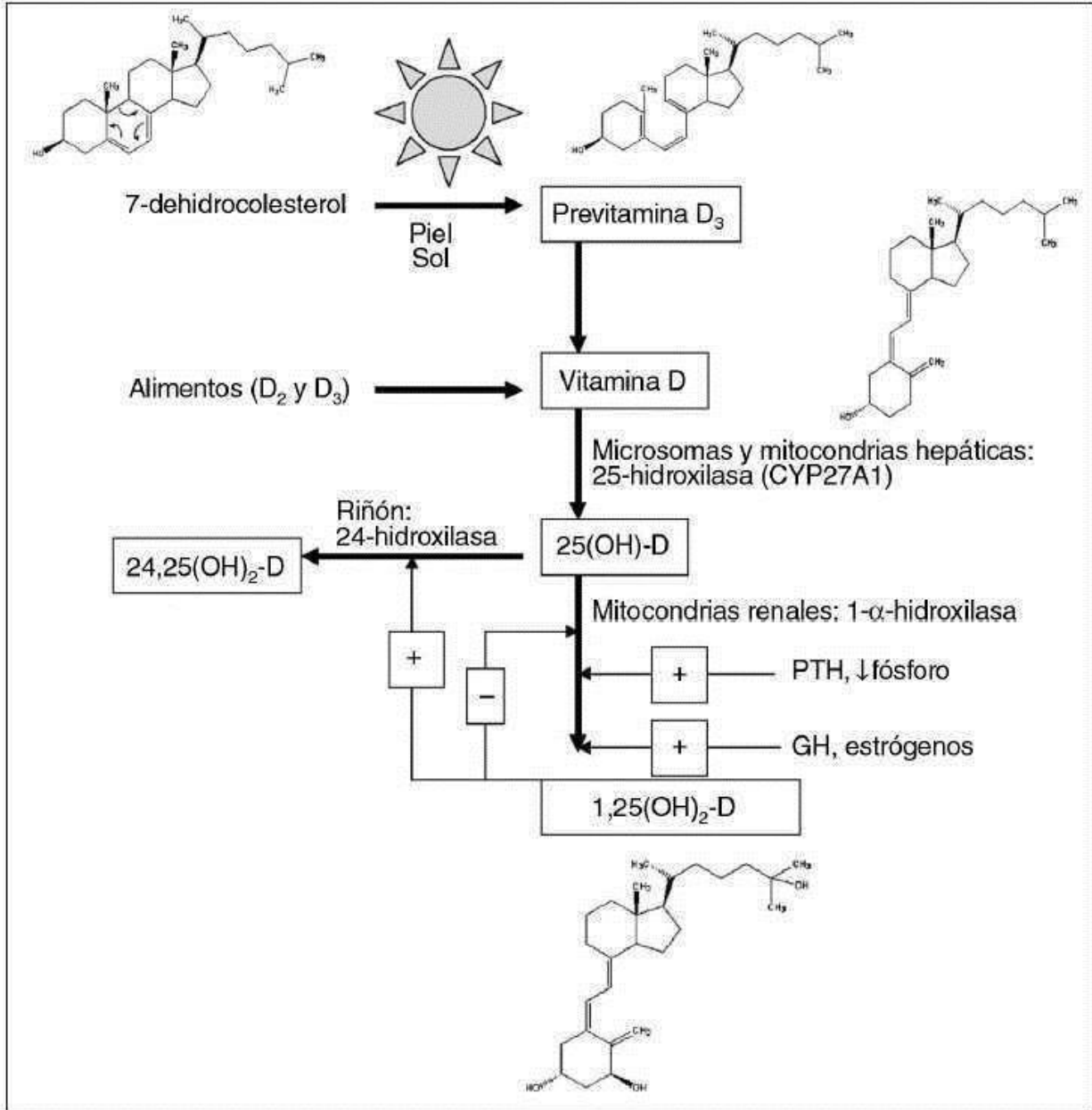
- Segundo, esta conversión controlada de vitamina D3 en 25-hidroxicolecalciferol conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización futura. Una vez que ha sido transformada, sólo persiste en el organismo durante unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses. <sup>1, 12</sup>

3. El 25-hidroxicolecalciferol sufre una segunda hidroxilación en los túbulos renales proximales por la 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, convirtiéndose en 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D), la forma más activa de la vitamina D.

La 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxilasa es una oxidasa microsómica de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal. Esta enzima también se encuentra en los queratinocitos epidérmicos, pero la producción de 1,25(OH)2D por el queratinocito no se considera que contribuya a la concentración de esta hormona en la circulación sanguínea. Por tanto, en ausencia de los riñones, la vitamina D pierde casi toda su eficacia.

La conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-hidroxicolecalciferol requiere la presencia de la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH), y está estrechamente regulada por la misma (aumenta PTH, aumenta calcitriol) ya que estimula esta enzima microsómica, y en ausencia de esta hormona no se forma casi nada de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por tanto, la PTH desempeña un papel fundamental a la hora de determinar los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo. <sup>1, 12</sup>

El esquema 1 resume los pasos expuestos anteriormente sobre la formación endógena de vitamina D:



Esquema 1. Formación endógena de vitamina D.

Fuente: Madhusmita Misraa, Danièle Pacaudb, Anna Petrykc, Paulo Ferrez Collett-Solbergd, Michael Kappye. Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales. *ELSEVIER* 2008; 66(2): . <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-deficiencia-vitamina-d-ninos-su-13126503> (accessed Diciembre, 2020).

#### IV.1.3. Regulación de vitamina D

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D-24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los tejidos, formando 24,25-dihidroxicolecalciferol. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D, es la principal inductora de la vitamina D-24-hidroxilasa, promoviendo así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos.

Como se menciona anteriormente, la PTH estimula la hidroxilasa renal aumentando la producción de calcitriol; en tanto que el calcio y el fósforo en niveles superiores a los normales (entre 8 y 10.5 mg/dl para el calcio; y entre 2.5 y 4.5 mg/dl para los fosfatos, ambos en adultos <sup>14</sup>, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), la calcitonina y el producto de la acción de la enzima, la misma 1,25(OH)<sub>2</sub>D, la reprimen. <sup>1</sup>

#### IV.1.4. Acciones de la vitamina D

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D ejerce sus efectos biológicos por medio de su unión a un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (VDR: vitamin D receptor). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides X y los receptores activados del proliferador de peroxisomas; no obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, solo se ha aislado un receptor de vitamina D. <sup>12</sup>

La afinidad del receptor de vitamina D por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor, sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, las concentraciones elevadas marcadas de 25(OH)D originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa. <sup>15</sup>

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasis del ion mineral calcio.

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, tiene varios efectos sobre el intestino, los riñones y los huesos que incrementan la absorción de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuyen a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación.

#### A) Vitamina D en el intestino

- Calcio

El 1,25-dihidroxicolecalciferol en sí mismo funciona como hormona para promover la absorción intestinal de calcio. Lo hace sobre todo aumentando (durante unos 2 días) la formación de calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales, que actúa en el borde en cepillo de estas células. Así, el calcio se desplaza al interior del citoplasma celular. Luego ese calcio se desplaza después a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo, causando así un efecto prolongado sobre la absorción de calcio.

Otros efectos del 1,25-dihidroxicolecalciferol que también pueden facilitar la absorción de calcio son: 1) la formación de una ATPasa estimulada por el calcio en el borde en cepillo de las células epiteliales, y 2) la formación de una fosfatasa alcalina en las células epiteliales, pero se desconocen los detalles precisos de todos estos efectos.

- Fosfato

El 1,25-dihidroxicolecalciferol facilita la absorción de fosfato a través del epitelio gastrointestinal, y se cree que se debe a un efecto directo del mismo sobre su receptor, pero es posible que sea secundario a la absorción del calcio por la misma hormona, que a su vez actúe como mediador del transporte de fosfato.

#### B) Vitamina D en el hueso

La vitamina D desempeña importantes funciones, tanto en la resorción de hueso como en su depósito: cantidades elevadas de vitamina D produce resorción ósea, y valores disminuidos de la misma pueden disminuir la función de resorción de la PTH. El

mecanismo de esta acción de la vitamina D se desconoce, pero se cree que es consecuencia del efecto que tiene el 1,25-dihidroxicolecalciferol de aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea. Uno de los mecanismos implicados es el aumento de la absorción de calcio y de fósforo en el intestino. Sin embargo, incluso en ausencia de este incremento, facilita la mineralización ósea. Una vez más, se desconoce el mecanismo en este caso, pero es probable que también sea el resultado de la capacidad del 1,25-dihidroxicolecalciferol para inducir el transporte de iones de calcio a través de las membranas, si bien, en este caso, quizás en la dirección opuesta, a través de las membranas de las células osteoblásticas u osteocíticas.

El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en los osteoblastos y regula la expresión de algunos genes en esta célula; tales genes incluyen los de las proteínas de la matriz ósea que son osteocalcina y osteopontina, los cuales son incrementados por acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, además de la colágena de tipo I que muestra represión transcritiva por la vitamina. La hormona paratiroidea y esta vitamina inducen una expresión de ligando RANK, que estimula la diferenciación de osteoclastos e intensifica la actividad de los mismos al unirse a RANK, en los progenitores de osteoclastos maduros; es el mecanismo por el cual la vitamina D induce la resorción de hueso.

#### C) Vitamina D en el riñón

La vitamina D también incrementa la reabsorción de calcio y fosfato por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, lo que hace que la excreción de estas sustancias por la orina disminuya. No obstante, este es un efecto débil y probablemente no tiene gran importancia en la regulación de las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular.

#### D) Vitamina D en las paratiroides

El VDR se expresa en la glándula paratiroides y se ha demostrado que 1,25(OH)<sub>2</sub>D posee efectos antiproliferativos en las células paratiroides y que suprime la transcripción del gen de la hormona que ellas producen.

#### E) Vitamina D en otros sitios

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasis de iones minerales. En este sentido es notable la observación de que 1,25(OH)<sub>2</sub>D posee un efecto antiproliferativo en varios tipos celulares que incluyen los queratinocitos, células de cáncer mamario y de cáncer de próstata. <sup>1, 12, 15</sup>

#### IV.1.5. Requerimientos diarios de Vitamina D

La cantidad necesaria por día varía con la edad, ya que depende de las necesidades particulares de los individuos a lo largo de su desarrollo. En la siguiente tabla se muestran los requerimientos diarios recomendados por la Oficina de Suplementos Dietéticos, Instituto Nacional de Salud, Estados Unidos de América: <sup>16</sup>

Edad	Ingesta adecuada diaria
0-12 meses	400 UI (10 mcg)
1-13 años	600 UI (15 mcg)
14-18 años	600 UI (15 mcg)
19-50 años	600 UI (15 mcg)
51-70 años	600 UI (15 mcg)
>70 años	800 UI (20 mcg)

Tabla 1. Requerimientos diarios de Vitamina D en la dieta.

Fuente: National Institute Of Health [Internet]. EE.UU: Department of Health and Human Service; [7 de Agosto 2019; 19 de Agosto 2019]; [19 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind-healthprofessional/>

Dicha ingesta pretende mantener los niveles séricos de vitamina D<sub>3</sub> entre 30 y 50 ng/mL, que se consideran como los valores normales. <sup>17</sup>

## IV.2. Metabolismo fosfocálcico

### IV.2.1 Ion calcio

La concentración extracelular de calcio, por lo general, es estrictamente regulada: rara vez presenta variaciones importantes de su valor normal de 9.4 mg/dL, aproximadamente.<sup>18</sup> La concentración total del ion calcio en la sangre es normalmente 10mg/dL; de la totalidad de dicha concentración, 40% está ligado a proteínas del plasma, principalmente albúmina. El 60% restante, que no está ligado a proteína, es ultrafiltrable. El componente ultrafiltrable incluye una pequeña porción que está enlazada a aniones (fosfato, sulfato y citrato, principalmente) y otra que es calcio ionizado libre. El calcio ionizado libre corresponde al 50% del total del calcio en el organismo, y es la única forma del calcio que es biológicamente activa.<sup>19</sup>

Este mineral juega un papel importante en muchos procesos fisiológicos, como son la contracción muscular esquelética, cardíaca y lisa, coagulación sanguínea, transmisión de impulsos nerviosos, entre otros. Las células excitables, como las neuronas son sensibles a los cambios en las concentraciones del ion calcio: incrementos de la concentración de calcio por encima de lo normal (hipercalcemia) causan depresión progresiva del sistema nervioso, y viceversa.

Un hallazgo importante referente a las regulaciones del calcio extracelular es que alrededor de 0.1 por ciento del total del calcio en el organismo se encuentra en el líquido extracelular, cerca de 1 por ciento está dentro de las células y sus organelas, y el resto se encuentra en los huesos. Debido a esto, los huesos pueden actuar como grandes reservorios, liberando calcio cuando la concentración en el líquido extracelular disminuya o guardando el exceso de calcio. Aproximadamente, 85 por ciento del fosfato del cuerpo está guardado en los huesos, cerca del 15 por ciento se encuentra intracelular, y menos del 1 por ciento en el líquido extracelular. Aunque las concentraciones de fosfato del líquido extracelular no son tan rigurosamente regularizadas como las del ion calcio, el fosfato tiene muchas funciones importantes y es controlado por muchos de los mismos factores que regulan el calcio.<sup>18</sup>

Cambios en las concentraciones de las proteínas del plasma, cambios de la concentración de complejos aniónicos, y alteraciones ácido-base pueden alterar las formas de calcio en el plasma. Dichos cambios serán fisiológicamente significativos si



llegan a afectar las concentraciones de la forma ionizada del calcio, ya que es la forma biológicamente activa.<sup>19</sup>

- Cambios en las concentraciones de las proteínas del plasma alteran la concentración total de calcio en la misma dirección que lo hace la misma proteína: incrementos en las concentraciones de las proteínas, están asociados con incrementos de la concentración total de calcio, y viceversa. Como los cambios de las concentraciones de las proteínas del plasma son generalmente crónicas y se desarrollan con el tiempo, no tienden a causar cambios paralelos en las concentraciones de calcio ionizado. Los mecanismos regulatorios, como los de la PTH, perciben cualquier cambio en las concentraciones del calcio ionizado y realizan una corrección apropiada a tiempo.

- Cambios en las concentraciones de aniones alteran las concentraciones del calcio ionizado al cambiar la porción del calcio unida a los aniones. Por ejemplo, si la concentración de fosfato del plasma incrementa, la fracción del calcio unida a este incrementa también, disminuyendo la concentración del calcio ionizado. Si la concentración plasmática del fosfato disminuye, lo hace también el calcio unido a este, y aumenta el calcio ionizado.

- Alteraciones ácido-base alteran el calcio ionizado al cambiar la porción del calcio unido a la albúmina del plasma. La albúmina está cargada negativamente, por lo que se une con hidrogeniones o iones de calcio (ambos con carga positiva). En acidemia y acidosis hay un exceso de hidrogeniones en la sangre, estos se unen a la albúmina dejando menos espacios para los iones de calcio para unirse, por lo que la concentración de calcio ionizado libre aumenta porque hay menos calcio ionizado unido a la albúmina. Por ende, en casos de alcalemia y alcalosis, las concentraciones de calcio ionizado libre disminuyen, por lo general acompañado con síntomas de hipocalcemia.<sup>19</sup>

#### IV.2.2 Ion fosfato

El fosfato inorgánico en el plasma se encuentra en una de dos formas: ácido fosfórico o fosfato de dihidrógeno. La concentración del ácido fosfórico es aproximadamente 1.05 mmol/L, y la del fosfato de dihidrógeno es 0.26 mmol/L. Cuando la cantidad total de fosfato en el líquido extracelular se incrementa, también lo hacen las cantidades de ambas formas de iones fosfatos. Por ende, cuando el pH del líquido extracelular se

acidifica, hay un incremento relativo en el fosfato de dihidrógeno y una disminución del ácido fosfórico, y ocurre lo contrario cuando el líquido extracelular se alcaliniza.

Como es tan difícil determinar las cantidades exactas de ambas formas de ion fosfato en la sangre, por lo general la cantidad total de fosfato se expresa en miligramos de fósforo por decilitro de sangre (mg/dL). Los valores normales de este oscilan entre 3 y 4 mg/dL en adultos y 4 y 5 mg/dL en niños.<sup>18</sup>

#### IV.2.3. Regulación de la concentración de calcio

Para la homeostasis del calcio, se involucran tres sistemas (óseo, renal y gastrointestinal) y tres hormonas (PTH, calcitonina y vitamina D).

En la persona, la excreción neta de calcio por los riñones es igual a la absorción neta de calcio del tracto gastrointestinal.

Si una persona ingiere 1,000 mg diarios de calcio elemental, aproximadamente 350 mg es absorbido por el tracto gastrointestinal, proceso estimulado por el 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D. Sin embargo, alrededor de 150 mg/día son secretados a la luz del tracto gastrointestinal en fluidos salivares, pancreáticos e intestinales, por ende, la absorción neta de calcio es 200 mg/día (350mg – 150mg), y los 800 mg/día restantes son excretados en las heces. El calcio absorbido pasa a formar parte del líquido extracelular.

La resorción ósea es estimulada por la PTH y el 1,25-dihidroxicolecalciferol y es inhibida por la calcitonina.

Por último, para mantener el balance cálcico, los riñones deben excretar la misma cantidad de calcio que se absorbe en el tracto gastrointestinal, o, en el caso anterior, los mismos 200mg/día. Los mecanismos renales incluyen filtración de calcio, seguida por una reabsorción extensiva.<sup>19</sup>

#### IV.2.4. Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) provee un mecanismo poderoso para controlar las concentraciones del calcio extracelular y el fosfato al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio entre el líquido extracelular y el hueso de estos iones.

Cuando la concentración del calcio del plasma disminuye, la PTH es secretada por las glándulas paratiroideas.<sup>18,19</sup>

#### IV.2.5 Regulación de la secreción de PTH

La secreción de PTH está regulada por la concentración plasmática de calcio. Cuando la concentración total de calcio se encuentra en su rango normal o más alto, la PTH es secretada a un nivel bajo basal. Sin embargo, cuando el calcio plasmático desciende por debajo de 10 mg/dL, se estimula la secreción de PTH, alcanzando su tasa máxima cuando la concentración del calcio es 7.5 mg/dL.<sup>19</sup>

El incremento de la concentración del calcio es ocasionado por 2 efectos principales: (1) es el efecto de la PTH de incrementar la resorción de calcio y fósforo del hueso, y (2) es un efecto rápido de la PTH de disminuir la excreción de calcio por parte de los riñones. La PTH también ocasiona un descenso en la concentración de fosfatos y esto se debe a que tiene un fuerte efecto en los riñones para aumentar su excreción. Dicho efecto es suficiente para superar la función que presenta en el hueso para aumentar la concentración plasmática de fósforo del hueso.

La PTH tiene 2 efectos para movilizar el calcio y el fósforo del hueso. Uno es una fase rápida que empieza en minutos y se incrementa en las siguientes horas. Esta fase resulta de la activación de los osteocitos existentes para promover la liberación de calcio y fósforo. La segunda fase es más lenta, y requiere días e incluso semanas para desarrollarse completamente. Esta resulta de la proliferación de los osteoclastos, seguida de una gran resorción osteoclástica del mismo hueso.<sup>18</sup>

#### IV.2.6. Acciones de la PTH

La PTH tiene acción en el hueso, riñón e intestino, y todas están coordinadas para producir un incremento en la concentración plasmática de calcio.<sup>18</sup>

- Hueso. La PTH tiene diversas acciones en el hueso, algunas directas y otras indirectas. En el hueso, los receptores de PTH se encuentran en los osteoblastos y no en los osteoclastos. De manera inicial y temporal, la PTH causa un incremento en la formación de hueso por una acción directa sobre los osteoblastos. En una segunda acción, a largo plazo, la PTH ocasiona un aumento en la resorción ósea; dicha acción se

da de manera indirecta a través de citoquinas liberadas por los osteoblastos y que actúan en los osteoclastos aumentando su número y actividad.

El efecto general de la PTH en el hueso es de promover la resorción ósea, llevando ambos calcio y fosfato al líquido extracelular.<sup>19</sup>

- Riñón. La PTH tiene dos acciones en el riñón:

La primera es inhibir la reabsorción de fosfato al inhibir el cotransporte sodio-fosfato en el túbulo contorneado proximal. Como resultado de esta acción, la PTH causa fosfaturia, y esta fosfaturia es crítica para compensar el fosfato del hueso que es liberado al plasma, de lo contrario, este fosfato se uniría al calcio en el líquido extracelular, reduciendo su concentración.

La segunda acción es estimular la reabsorción de calcio. Este efecto tiene lugar en el túbulo contorneado distal y complementa el incremento del calcio por parte de la resorción ósea.

- Intestino delgado. La PTH no tiene acciones directas sobre el intestino delgado, aunque estimule indirectamente la absorción intestinal de calcio por medio de la activación de la vitamina D. La PTH estimula la  $1\alpha$ -hidroxilasa renal, que es la enzima que convierte el 25-hidroxicoлекаlCIFEROL a su forma activa, 1,25-dihidroxicoлекаlCIFEROL. La forma activa de la vitamina D es quien estimula la absorción intestinal de calcio.

#### IV.2.7. Calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos que es secretado y sintetizado por la glándula tiroidea, específicamente, por las células C (de calcitonina) o células parafoliculares. Tiene la capacidad de reducir la concentración plasmática de calcio y, de manera general, tiene efectos opuestos a los de la PTH. Sin embargo, el rol cuantitativo de esta hormona en los humanos es muy inferior al de la PTH en la regulación de la concentración del ion calcio.<sup>18,19</sup>

El mayor estímulo para la secreción de calcitonina es la concentración plasmática elevada de calcio (en contraste con el de la secreción de PTH, que es una concentración disminuida). La principal acción de la calcitonina es la inhibición osteoclástica de la resorción ósea, lo que disminuye la concentración plasmática de calcio.

A diferencia de la PTH, la calcitonina no participa en la regulación *minuto a minuto* de la concentración plasmática de calcio en los humanos. Incluso, un rol fisiológico de la calcitonina en lo humanos sigue siendo incierto ya que ni la tiroidectomía (que presentan niveles disminuidos de calcitonina) ni los tumores tiroideos (con niveles de calcitonina elevados) causan un desequilibrio en el metabolismo del calcio, como se esperaría en el caso de alteraciones de la concentración basal de calcitonina.<sup>19</sup>

#### IV.2.8. Efectos de la calcitonina

1. El efecto inmediato de esta hormona es disminuir la actividad absorptiva de los osteoclastos y posiblemente el efecto osteolítico de la membrana de los osteocitos en el hueso, favoreciendo el proceso de depósito de calcio en el hueso.

2. El segundo y más prolongado efecto de la calcitonina es la disminución de la formación de nuevos osteoclastos. También, como la resorción osteoclástica del hueso lleva a un aumento secundario de la actividad de los osteoblastos, el descenso del número de los osteoclastos es seguido por un descenso en el número de los osteoblastos. Por ende, después de un largo período, el resultado neto es una disminución de la función tanto de los osteoclastos como de los osteoblastos, y, como consecuencia, un efecto prolongado mínimo en la concentración plasmática del calcio. Es por esto, que el efecto sobre la concentración plasmática de calcio es temporal, durando solo de algunas horas a días.

3. La calcitonina también tiene efectos menores en el manejo del calcio por los túbulos renales y los intestinos. Como se mencionó, los efectos de esta hormona son opuestos a los de la PTH, pero aparentemente con una importancia mucho menor.<sup>18</sup>

### IV.3. Densidad mineral ósea (DMO)

#### IV.3.1. Hueso

El hueso es un tejido que presenta constante remodelación durante toda la vida. Es un órgano que participa en la movilidad y protección del organismo, sirve como depósito de minerales como el calcio, magnesio, fósforo, sodio, etc. y regula y hospeda la hematopoyesis.<sup>12</sup>

El hueso está compuesto de una matriz orgánica cuya materia prima son depósitos de sales de calcio, y el peso del hueso está representado por 30 por ciento matriz y 70 por ciento sales de calcio, existiendo variaciones según el tiempo de formado del hueso: el tejido óseo recién formado presenta un porcentaje mayor de matriz en relación a las sales.<sup>1</sup>

La matriz orgánica del hueso está formada en un 90-95 por ciento por fibras de colágeno tipo I<sup>15</sup> dispuestas en dirección a las líneas de tensión, confiriendo al hueso de gran resistencia, y el porcentaje restante de sustancia fundamental: un medio gelatinoso homogéneo compuesto por líquido extracelular y proteoglicanos, en especial ácido hialurónico y condroitina sulfato, ambos ayudan a depositar las sales de calcio.

Las sales que se depositan en la matriz orgánica del hueso están compuestas principalmente por calcio, fosfato, magnesio, sodio, potasio y carbonato, y la principal de todas es la hidroxiapatita de calcio.<sup>1</sup>

La remodelación del tejido óseo es llevada a cabo por 2 tipos celulares:

- Los osteoblastos, que sintetizan y secretan la matriz orgánica y regulan su mineralización, y tienen un origen mesenquimatoso. Estos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación, y a medida que la matriz que secreta se mineraliza, se convierten en osteocitos, que son las células que se encuentran en mayor cantidad en los huesos, sirven como reguladores del proceso de secreción y mineralización de matriz trabajando como mecanosensores que comunican señales a los osteoblastos de la superficie, secretan factor 23 de crecimiento de fibroblastos (un importante regulador del metabolismo del fosfato).<sup>12</sup>

- Los osteoclastos, que se encargan principalmente de la resorción del hueso, son células multinucleadas de origen hematopoyético que se adhieren firmemente a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y proteinasas y este ambiente ácido resorbe la matriz ósea.<sup>12</sup>

La figura 1 presenta las funciones de los osteoblastos y osteoclastos en la secuencia de remodelado óseo:

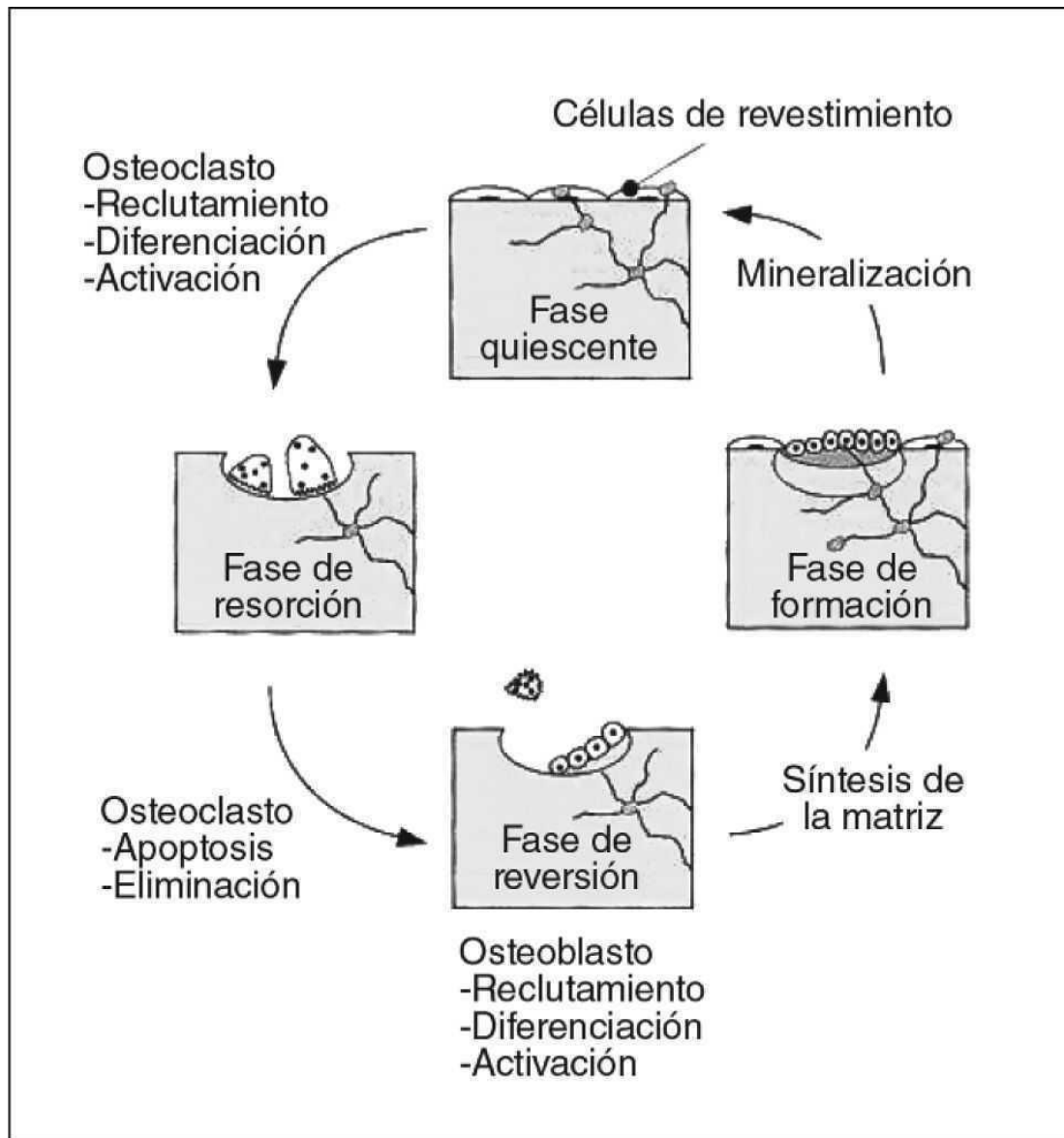


Figura 1. Secuencia de remodelado óseo.

Fuente: Faustino R. Pérez-López, , Antonio Canob, Joaquín Calaf, Francisco Vázquez, Javier Ferrer Barriendose. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D. *ELSEVIER* 2009; 52(02): . <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-factores-reguladores-del-recambio-oseo-S0304501309703437> (accessed Diciembre, 2020).

#### IV.3.2. Mecanismo de calcificación ósea

El hueso comienza a formarse con la secreción de monómeros de colágeno y de sustancia fundamental por parte de los osteoblastos. Las fibras de colágeno son producto de la polimerización de los monómeros de colágeno. La sustancia resultante recibe el nombre de osteoide, que es un material parecido al cartílago, pero tiene la capacidad de precipitar en él sales de calcio. Mientras se forma el osteoide, los osteoblastos quedan atrapados en su interior y pasan a formar los osteocitos una vez entran en fase de reposo.

Varios días después de la formación del osteoide, se precipitan sales de calcio sobre la superficie de las fibras de colágeno, y se forman los cristales de hidroxiapatita, después de un proceso de sustitución y adición de átomos de varias semanas de otras sales amorfas compuestas por calcio y fósforo, principalmente. Un pequeño porcentaje de estos compuestos amorfos pueden permanecer de esa forma y las mismas pueden reabsorberse con rapidez cuando exista la necesidad de calcio en el espacio extracelular.

El mecanismo exacto de por qué se precipitan las sales en el osteoide no se conoce, pero una teoría sostiene que las fibras de colágeno desde su formación están preparadas para inducir dicha precipitación. <sup>1</sup>

#### IV.4. Absorciometría de rayos X de energía dual

##### IV.4.1. Definición

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es una herramienta médica vital y necesaria para el diagnóstico de osteoporosis en pacientes no fracturados; predecir el riesgo que tiene un individuo de presentar una fractura no patológica en un futuro; y monitorizar la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes no tratados o tratados. La tecnología y la ciencia de la medición bidimensional de la masa ósea fueron pioneras de 2 hombres con ingenio y visión: el Dr. Richard Cameron y el Dr. Richard Mazzeo. La física de la absorciometría de rayos X de energía dual consiste en 2 fuentes de energía diferentes (30-50 KeV y >70 KeV) que permiten una mayor discriminación de los tejidos blandos, y una detección mejorada del borde del hueso. Lo cual ha representado un avance notable en la precisión que tiene la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en la medición de la densitometría ósea. <sup>20</sup>



#### IV.4.2. Historia de la densitometría ósea

Durante un viaje en bote que zarpó desde Hong Kong en dirección a McCaw, China en el año 1990, durante el 1er Simposio Internacional de Osteoporosis dirigido por el Dr. Claus Christiansen de Copenhague, Dinamarca. El Sr. Perry Owen de la compañía *Proctor and Gamble Pharmaceuticals*, presentó la idea de desarrollar una sociedad con la finalidad de alcanzar mejor rendimiento e interpretación de la densitometría ósea. El Sr. Owen apoyó la subvención de un comité directivo para desarrollar estrategias y planes para la construcción de una sociedad profesional, denominada la sociedad de densitometría clínica (SCD).

El comité se reunió durante 2 días en Chicago, Illinois (EE. UU.) en el 1993, y formó normas y principios para la excelencia al realizar la densitometría ósea. Posterior a la reunión, el comité redactó el primer manuscrito internacional basado en la evidencia disponible en ese momento. Poco después, el Sr. Owen y miembros del comité fueron a la reunión anual de la Junta de la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) en Washington, D.C., para presentar el concepto de la sociedad y su misión. Tal misión era capacitar y certificar a los técnicos de la DEXA que realizan densitometría ósea y a los médicos que interpretan los resultados obtenidos en por la DEXA, y asegurar una mayor precisión del estudio, y la interpretación adecuada de los datos de forma clínica. Era más que claro la necesidad de formar una sociedad dedicada a las medidas de calidad y a la interpretación clínica; para que fuera más confiable la gestión de los resultados de la DEXA y la toma de decisiones clínicas después de las pruebas, pues los números de los informes de la DEXA sin el aporte de la información clínica proporcionada por el médico interprete, tienen poca significancia clínica.

La aceptación de la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) de la sociedad para la clínica densitométrica (SCD) antes de convertirse en la Sociedad Internacional para la densitometría clínica (ISCD), fue cordial pero cautelosa ya que las sociedades tenían que competir por el apoyo financiero de fuentes similares.

Poco tiempo después, 3 personas clave de la Sociedad Internacional para la densitometría clínica (Miller, Bonnicksen y Rosen) se reunieron nuevamente con líderes clave de la Fundación Nacional de Osteoporosis (los doctores Robert Lindsay, Larry Riggs y Conrad Johnston) para obtener apoyo para el desarrollo de un libro blanco sobre

el uso clínico de la densitometría ósea. En 1995, Miller PD, Bonnicksen SL, y Rosen CJ, publicaron en la revista *Calcified Tissue International* la primera guía de la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica con pautas sobre la interpretación clínica de la densitometría ósea. Después de esta publicación, un grupo internacional de líderes sobre el metabolismo óseo, se reunió durante 2 días en Virginia para desarrollar un soporte financiero y una estructura más profunda para la Sociedad Internacional para la densitometría clínica y escribió el segundo documento sobre el uso clínico de la densitometría ósea. Este segundo manuscrito amplió el gran valor que tiene un párrafo clínico para la toma de decisiones significativas para el manejo clínico de un paciente, que podrían tomarse a partir de la densidad mineral ósea o sus respectivos puntajes de desviación estándar.

Entre los años 1996 y 1997, dos acontecimientos fueron significativos para que la Sociedad Internacional para la densitometría clínica fuera más estructurada con visión y propósito: La creación del primer curso para certificación en densitometría ósea impartido por los Doctores Ken Faulkner, Sydney Bonnicksen y Paul Miller donde se presentó un programa educativo de dos días de lectura sobre principios de medición e interpretación en densitometría ósea; y la creación de la primera selección de una mesa directiva con una estructura formal de votos democráticos, que tuvo lugar en Charleston, SC. Poco después se realizó la primera reunión anual de la Sociedad para la Densitometría Clínica en Chantilly, Virginia en el 1996 donde asistieron aproximadamente unas 300 personas.

La principal misión de las sociedades fue la aplicación de significado clínico y valor sugestivo para el manejo del paciente proveniente de los números provistos exclusivamente en el reporte de la DEXA.

El primer nombre de la sociedad era Sociedad para la densitometría clínica fue cambiado en el 1997 por sociedad Internacional para la densitometría clínica cuando era claro el interés de la comunidad internacional, el primero en esta comunidad lo fue el Dr. Sergio Ragi-Eis de Brasil (quien inicio el primer curso a nivel mundial para la certificación sobre densitometría ósea). Los brasileños acogieron nuestra Sociedad Norteamericana y fue instrumento de la expansión internacional de la Sociedad Internacional para la densitometría ósea, y los lazos internacionales de una sociedad con propósitos comunes.

La primera reunión anual fuera de la sociedad norteamericana fue llevada a cabo en Río de Janeiro en el año 2000 gracias al entusiasmo del doctor Ragi-Eis. En el 2005 David Kendler de Vancouver, Canadá encabezó la primera posición en la conferencia de desarrollo, y en el 2016 se llevó a cabo la segunda reunión internacional encabezada por el doctor John Carey de Galway, Irlanda. <sup>20</sup>

#### IV.4.3. Indicaciones <sup>21</sup>

1. Como cribado en pacientes asintomáticos: mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70 años de edad.

2. Mujeres menores de 65 años de edad en riesgo de osteoporosis:

- Deficiencia de estrógenos
- Antecedentes de fractura de cadera materna antes de los 50 años.
- Baja masa corporal (BMI <18.5)
- Antecedentes de amenorrea de más de 1 año de duración antes de los 42 años de edad.

3. Mujeres menores de 65 años de edad u hombres menores de 70 años de edad con los siguientes factores de riesgo:

- Fumador actual
- Pérdida de estatura
- Cifosis torácica

4. Individuos a cualquier edad con osteopenia o fracturas por fragilidad en estudios de imagen.

5. Individuos de más de 50 años de edad que desarrollan fractura de muñeca, cadera, columna vertebral o húmero proximal con trauma mínimo o sin trauma.

6. Personas de cualquier edad que desarrollan una o más fracturas por insuficiencia.

7. Individuos que reciben (o se espera que reciban) terapia con glucocorticoides equivalente a 5 mg o más de Prednisona o su equivalente por día, durante un período de 3 meses o más.

8. Individuos que comienzan o reciben terapia a largo plazo con medicamentos que afectan negativamente la DMO:

- Anticonvulsivantes.

- Terapia de privación de andrógenos.
  - Terapia con inhibidores de aromatasa.
  - Terapia con heparina de forma crónica.
9. Individuos con un trastorno endocrinológico que afecte negativamente a la DMO:
- Hiperparatiroidismo
  - Hipertiroidismo
  - Síndrome de Cushing
10. Hombres con hipogonadismo mayores de 18 años y hombres con castración inducida quirúrgicamente o quimioterapéuticamente.
11. Personas con afecciones médicas que podrían alterar la DMO:
- Falla renal crónica
  - Artritis reumatoide y otras artritis inflamatorias.
  - Trastornos alimenticios, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia.
  - Trasplante de órgano
  - Inmovilización prolongada
  - Condiciones asociadas con osteoporosis secundaria, como malabsorción gastrointestinal o desnutrición, esprúe, osteomalacia, deficiencia de vitamina D, endometriosis, acromegalia, alcoholismo crónico o cirrosis establecida y mieloma múltiple.
- Individuos que han tenido un bypass gástrico por obesidad (la precisión de DEXA en estos pacientes podría verse afectada).
12. Individuos en los que considera la terapia farmacológica para la osteoporosis.
13. Individuos en seguimiento por:
- Efectividad del tratamiento farmacológico contra la osteoporosis.
  - Condiciones médicas de seguimiento asociadas con DMO anormal.
14. Niños o adolescentes con afecciones médicas asociadas con DMO anormal, que incluyen:
- Que reciben (o esperan recibir) terapia con glucocorticoides por más de 3 meses.
  - Que reciben radiación o quimioterapia para tumores malignos.

- Presencia de trastorno endocrinológico afecte negativamente a la DMO (por ejemplo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento o síndrome de Cushing)

- Displasias óseas con riesgo excesivo de fractura (osteogénesis imperfecta, osteopetrosis) o alta densidad ósea.

15. DEXA puede estar indicado en el diagnóstico, estadificación y seguimiento de individuos con afecciones que provocan un aumento de la DMO patológica, como osteopetrosis o exposición prolongada al fluoruro.

16. DEXA puede indicarse como una herramienta para medir la grasa magra regional y de todo el cuerpo y la masa magra (pacientes con malabsorción, cáncer o trastornos alimentarios).

#### IV.4.4. Contraindicaciones <sup>21</sup>

No existen contraindicaciones absolutas para realizar DEXA.

Sin embargo, el valor diagnóstico puede verse limitado o puede ser necesaria una modificación de la técnica o reprogramación del exámen en algunas situaciones, como:

- Administración reciente de contraste gastrointestinal.
- Embarazo.
- Cambios degenerativos severos o deformidad por fractura en el área de medición.
- Presencia de implantes, dispositivos u otro cuerpo extraño en el área de medición.
- La incapacidad del paciente para alcanzar la posición correcta y/o permanecer inmóvil para la medición.

- Extremos de alto o bajo índice de masa corporal (IMC) que pueden afectar negativamente la capacidad de obtener mediciones precisas. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) puede ser una alternativa deseable en estos casos.

#### IV.4.5. Preparación del paciente <sup>21</sup>

Pautas a tomar en cuenta previo a la realización del estudio:

- Paciente pueda tolerar 10 minutos o más en decúbito supino.

- Paciente con peso mayor a las 300 libras, requerirá un estudio alternativo para la medición de la densidad mineral ósea. Según lo indique el manual de usuario de cada modelo, las restricciones sobre el peso del paciente serán distintas.
- Paciente sometido a estudio de imagen reciente con contraste, como bario o gadolinio, se le realizará el estudio dos semanas posteriores a la administración del contraste.
- Toda paciente premenopáusica debe ser cuestionada sobre si existe alguna posibilidad de estar embarazada. Se deberá efectuar una prueba de embarazo antes de la realización del estudio.
- Paciente no podrá consumir tabletas de calcio, durante al menos 24 horas previo a la realización del estudio.
- Paciente debe vestir ropa comfortable, desahogada, y evitar accesorios metálicos, como las cremalleras.
- Paciente con previa realización de una DEXA, se le debe indicar el traer los resultados del estudio anterior.
- Para un estudio de composición corporal, el paciente será sometido al estudio en la mañana, luego de haber permanecido en ayunas por un periodo de 12 horas.

Puntos claves al momento del estudio:

- Confirmar que el Paciente cumpla con todas las recomendaciones requeridas previamente para la realización del estudio.
- Confirmar la posibilidad de un embarazo mediante preguntas relacionadas al tema o la prueba de embarazo realizada.
- El individuo deberá vestir bata de hospital, ropa interior, y si es necesario calcetines delgados. Se cubrirá al paciente con una sábana delgada para mantenerlo cálido.
- Será removido del área de estudio todo objeto radiopaco.

#### IV.4.6. Interpretación de resultados

Es recomendado el definir la osteoporosis densitométrica, cuando se obtiene un T-score igual o menor a -2,5 en cuello de hueso femoral, en la columna lumbar, en cadera

total y/o el radio 33 por ciento, es decir, densidad mineral ósea igual o bajo 2,5 desviaciones estándar del valor para una población joven.

Generalmente, los resultados de la BMD son comparados con la densidad mineral ósea óptima o con el pico de masa ósea de un adulto de 30 años de edad, que está en buen estado de salud, y se expresa como calificación T o *T-score*. Una calificación con un resultado de 0 tiene por significado que la densidad mineral ósea es igual en comparación con la densidad mineral ósea que se encuentra normalmente en un adulto joven sano.

Se recomienda utilizar el T-score para informar la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años; se recomienda utilizar el Z-score para informar la densidad mineral ósea de niños, mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años. Un Z score con un valor inferior a -2,0 es sugestivo de una “densidad mineral ósea disminuida para la edad”. Sin embargo, el criterio densitométrico por sí solo no debe utilizarse para diagnosticar osteoporosis en estas poblaciones, sino que este hallazgo densitométrico debe asociarse a los hallazgos de la evaluación clínica. No es recomendable utilizar el T-score para informar la densidad mineral ósea de niños, mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años. <sup>22</sup>

Es un error común el referirse a la disminución de la densidad mineral ósea en la densitometría realizada en las mujeres premenopáusicas (*Z-score* igual o menor a -2,0), como osteopenia u osteoporosis, cuando lo correcto sería decir “densidad mineral ósea disminuida para la edad”.

## IV.5. Menopausia

### IV.5.1. Definición

La menopausia es el fin de los periodos menstruales de una mujer, la misma es diagnosticada en pretérito, pasados 12 meses consecutivos de amenorrea, por atrofia de los folículos ováricos y su capacidad productiva de estrógeno ante el estímulo de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). A la manifestación clínica que forman parte de este cambio se les denomina síndrome climatérico. Para el diagnóstico se debe enfatizar en los signos y síntomas que presente la paciente, tales como, las

alteraciones del estado del ánimo, densidad mineral ósea disminuida para la edad, aumento de riesgo cardiovascular y alteraciones genitourinarias.

#### IV.5.2. Fisiología de la menopausia

Al inicio de la menopausia se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que contrarregula la síntesis de FSH, con niveles de estradiol normales o ligeramente bajos. Estos primeros cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de la fase folicular dependiente de estrógenos y, por ende, a ciclos menstruales de menor duración. Los niveles séricos de FSH empiezan a aumentar debido a la atresia de folículos ováricos y por esto desciende la producción de estrógenos. Es una retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo (principalmente estradiol), 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 suficientes para la producción.

En una mujer en edad reproductiva, el estrógeno predominante es el estradiol, y en la menopausia el predominante es la estrona, esto se debe a la deficiencia de células de la granulosa en el ovario, las cuales tienen la capacidad de producir aromatasas para transformar la testosterona en estradiol, y a un aumento de conversión periférica, por parte de los adipocitos, de la androstenediona (producida por la capa reticular de la corteza suprarrenal) en estrona.

El descenso de los niveles de estradiol produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando se presentan ciclos anovulatorios no se producirá progesterona, por lo que existe un estado de hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea.<sup>23</sup>

La transición menopáusica, denominada perimenopausia, comienza en un promedio de 4 años antes del último período menstrual, alrededor de 42 a 52 años de edad. Sus efectos sobre la calidad de la vida de la mujer incluyen una serie de cambios hormonales fisiológicos, lo cual, está asociado con una variedad de problemas devastadores, la mayor parte de la masa ósea disminuye, causando de esta manera osteopenia, y posteriormente puede causar osteoporosis.<sup>24</sup>



Aproximadamente a la edad de 45 años, solo quedan unos pocos folículos primordiales estimulada por FSH y LH, y la producción de estrógenos por los ovarios disminuye a medida que el número de folículos primordiales se acerca a cero. Cuando la producción de estrógenos cae por debajo de un valor crítico, los estrógenos ya no pueden inhibir la producción de las gonadotropinas FSH y LH. En cambio, las gonadotropinas FSH y LH (principalmente FSH) se producen después de la menopausia en cantidades grandes y continuas, pero a medida que los folículos primordiales restantes se vuelven atrésicos, la producción de estrógenos por los ovarios cae prácticamente a cero.<sup>25</sup>

Los síntomas de la menopausia son causados por la pérdida de la fuente ovárica de estrógenos e incluyen adelgazamiento del epitelio vaginal, disminución de las secreciones vaginales, disminución de la masa mamaria, pérdida ósea acelerada, inestabilidad vascular y labilidad emocional. Debido a que el estrógeno se puede producir a partir de precursores androgénicos en el tejido adiposo, las mujeres obesas tienden a ser menos sintomáticas que las no obesas. La terapia de reemplazo de estrógenos tiene como objetivo reemplazar la fuente ovárica de estrógeno, minimizando o previniendo los síntomas de la menopausia.<sup>26</sup>

Grandes ensayos clínicos han proporcionado evidencia de que la administración de estrógenos después de la menopausia, aunque alivia muchos de los síntomas de la menopausia, puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Como resultado, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos ya no se prescribe de manera rutinaria para las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la terapia con estrógenos en realidad puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular si se comienza temprano en los años postmenopáusicos. Por lo tanto, actualmente se recomienda que las mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia de reemplazo hormonal deben discutir con sus médicos si los beneficios son mayores que los riesgos.<sup>25</sup>

#### IV.5.3. Densidad mineral ósea y menopausia

En mujeres posmenopáusicas, la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es una piedra angular de

los modelos de predicción del riesgo de fractura utilizados para la toma de decisiones terapéuticas.

La detección de densidad mineral ósea por DEXA no se recomienda en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, la medición de la densidad mineral ósea en estas pacientes se recomienda cuando existe algún antecedente de fractura por traumatismo leve, y en aquellas causas conocidas de pérdida ósea. Entre las causas secundarias de densidad mineral ósea disminuida para la edad en mujeres premenopáusicas están:

- Cualquier enfermedad infantil que haya afectado la pubertad y/o el desarrollo esquelético
  - Amenorrea (enfermedades hipofisarias, medicamentos)
  - Anorexia nerviosa
  - Síndrome de Cushing
  - Hipertiroidismo
  - Hiperparatiroidismo primario
  - Vitamina D, calcio y/u otra deficiencia de nutrientes
  - Malabsorción gastrointestinal (enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, estados postoperatorios)
    - Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras afecciones inflamatorias
    - Enfermedades del tejido conectivo (osteogénesis imperfecta, Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers-Danlos, etc.)
  - Diabetes tipo 1 y 2
  - Enfermedad renal y/o hepática
  - Hipercalciuria
  - Alcoholismo
  - Otras enfermedades raras, incluyendo mastocitosis, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, etc.
- Medicamentos como: glucocorticoides, inmunosupresores (ciclosporina), antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), quimioterapia contra el cáncer, agonistas de GnRH (cuando se usan para suprimir la ovulación).<sup>27</sup>

#### IV.6. Vitamina D y densidad mineral ósea

La osteoporosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en mujeres. El tamizaje mediante la densitometría ósea es de ayuda para el conocimiento del estado de salud ósea en la mujer. En un estudio, Lavanya y colaboradores<sup>34</sup> presentan que el descenso de la densidad mineral ósea no es exclusivo en las mujeres postmenopáusicas, sino también en premenopáusicas, lo que sugiere que la causa de la pérdida ósea y las fracturas osteoporóticas no son únicamente producto de la menopausia o el estado de los estrógenos y la edad. La pérdida de masa ósea ha ocurrido antes de la menopausia, como lo evidencia el estado de la densidad mineral ósea. Para elucidar las causas de esta pérdida ósea, junto con los factores de riesgo, la revisión del estado de la vitamina D puede proveer una pista importante, ya que el descenso de la densidad mineral ósea está también asociado con un descenso en la vitamina D. “Es esencial interpretar la densidad mineral ósea con niveles de vitamina D”.<sup>34</sup>

En el estudio III de la Encuesta de Examinación Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES III, por sus siglas en inglés) (1988-1994), Heike y colaboradores<sup>36</sup> encontraron que los niveles de 25-hidroxi-vitamina D sérica se correlacionaban positivamente con la densidad mineral ósea total de la cadera en adultos mayores, y esta asociación era más fuerte en los caucásicos. Otros estudios de corte transversal presentaron también una asociación positiva entre la 25-hidroxi-vitamina D y la densidad mineral ósea.<sup>35-37</sup>

Recientemente, Sun y colaboradores realizaron un estudio Mendeliano aleatorio para investigar la asociación entre niveles de vitamina D y densidad mineral ósea total. Sus datos muestran que la vitamina D elevada no puede mejorar la densidad mineral ósea en la población en general.<sup>38</sup>

Otros estudios coinciden con los hallazgos arrojados por la NHANES III: la asociación más fuerte entre la 25-hidroxi-vitamina D y la densidad mineral ósea lumbar se presenta en caucásicos, y la misma asociación siguió una curva en forma de U en los individuos mexico-americanos. Las diferencias entre las conclusiones de estos estudios pueden deberse a la heterogeneidad de los mismos, incluyendo el tamaño y diseño del estudio, y las diferencias entre los participantes, como son la edad, el sexo y la raza o etnia. De

todos modos, el incremento de la 25-hidroxi-vitamina D sería beneficioso para salud ósea de la población con deficiencia de 25-hidroxi-vitamina D.<sup>39</sup>

#### IV.7. Epidemiología

Los estudios de algunos países de América Latina y el Caribe abordaron el estado de la vitamina D en muestras pequeñas de poblaciones diversas. La prevalencia de personas con niveles insuficientes de vitamina D en esta región (<30 ng/mL) fluctúa entre 40,2 y 96,8 por ciento con edades promedio entre 58 y 79 años.

Un estudio internacional, que incluye a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de Brasil (n=151), Chile (n=115) y México (n=149), demuestra una alta prevalencia de niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml) en los países: 42,4, 50,4 y 67.1 por ciento, respectivamente (más bajos en México).

En una revisión sistemática del año 2013 que evalúa la prevalencia de déficit de vitamina D de Latinoamérica y el Caribe en población sana de todas las edades, se reportaron niveles deficientes de vitamina D ( $\leq 20$  ng/ml) entre 20 y 40%, pero la extensión de su magnitud es desconocida debido a las muestras no poblacionales.

Los estudios publicados que evalúan el estatus de vitamina D en esta región son escasos y en algunos países inexistentes. Se ha descrito además en un estudio realizado en Argentina una gradiente norte-sur, con niveles de vitamina D mayores cerca del ecuador, en población saludable de edad avanzada (vitamina D promedio: 20,7 ng/ml en provincias del norte y 14,2 ng/ml en provincias del sur).<sup>11</sup>

Entre los grupos en riesgo de sufrir déficit de vitamina D, se encuentran los profesionales que pasan una mayor parte del día privados de exposición solar, con una consecuente disminución de su síntesis, siendo los profesionales de la salud un potencial grupo con mayor prevalencia de este déficit.

Un estudio en el Hospital Pediátrico en Boston realiza mediciones de vitamina D junto a una encuesta alimentaria a un grupo de residentes de Pediatría a fines de invierno. De un total de 102 participantes, el 25% tuvo niveles menores a 20 ng/ml y un 3% niveles menores a 10 ng/ml. Como factores relacionados con niveles adecuados de vitamina D se encontraron: sexo femenino, raza blanca, viajar a latitudes ecuatoriales y alto consumo diario de suplementos.

De igual forma, Head y colaboradores analizan los niveles de 25OHD en 124 profesionales de Anestesia, incluyendo anestesiólogos, becados y personal técnico de los hospitales de la Universidad de Wisconsin. Como resultado, un 25% de los participantes tuvo niveles deficientes (<20 ng/ml) y un 61,3% niveles insuficientes (<30 ng/ml). Se encuentra un déficit severo en un 6% de los participantes (<12 ng/ml).<sup>28</sup>

#### IV.8. Prevención

##### IV.8.1. Prevención de la hipovitaminosis D

Conociendo el comportamiento de la vitamina D como hormona, pueden considerarse cuatro fuentes principales de la misma para el organismo: síntesis cutánea, alimentos naturales, alimentos funcionales y suplementos farmacológicos.

###### a) Síntesis cutánea

Para la mayoría de la población, el 90-95% de los depósitos corporales dependen de la síntesis cutánea por exposición solar. Se estima que la exposición solar de 5-15 minutos/día en cara y brazos durante la primavera, verano y otoño es capaz de mantener los depósitos de la vitamina en niveles adecuados. La exposición prolongada o en grandes zonas del organismo no ha demostrado la producción en exceso de colecalciferol a niveles capaces de causar intoxicación,<sup>29</sup> por lo que la toma moderada de luz solar y la producción endógena de vitamina D son las recomendaciones principales para el mantenimiento de los niveles adecuados de la misma a nivel plasmático.

###### b) Alimentos naturales

Anteriormente, en la Tabla 1, se describen las dosis recomendadas de ingesta de vitamina D en la dieta para mantener niveles plasmáticos adecuados (superiores a los 30 ng/mL).

Pocos son los alimentos que contienen vitamina D de manera natural. Los ácidos grasos de los peces marinos representan la fuente más rica de colecalciferol, en especial el atún. Otros alimentos que también contienen la vitamina son: la mantequilla, los huevos, el hígado y otras vísceras.

La siguiente tabla muestra las cantidades aproximadas de vitamina D que contienen distintos grupos de alimentos:

Grupo de alimentos	Cantidad de vitamina D en $\mu\text{g}$ por 100 gr de porción comestible
Leche entera	0.1
Yogur	0.04
Atún	25
Salmón	8
Sardina	7.9
Huevos	1.75
Margarina	7.94
Mayonesa	0.33
Cereales, frutas, verduras	0
Carnes	Trazas

Tabla 2. Cantidades de vitamina D en alimentos.

$1\mu\text{g} = 4\text{UI}$

Fuente: Matrix, J. Tabla de composición de alimentos. Ed. Universidad de Granada; 2003. p. 67-362

La inclusión de dichos alimentos en una cuantía adecuada en la dieta puede ayudar por igual a mantener los niveles séricos de vitamina D dentro de sus valores normales.

### c) Alimentos funcionales

Alimentos funcionales se refieren a aquellos alimentos que de manera natural no contienen un componente, en este caso, vitamina D, y en su proceso de industrialización se le agrega, por lo que podemos encontrar alimentos fortificados con vitaminas y minerales para aumentar su ingesta en la dieta. Dicha fuente de vitamina D tiene mayor importancia en los países donde la ingesta de los ácidos grasos mencionados anteriormente no es frecuente.

En la industria alimenticia se utilizan tanto ergocalciferol como colecalciferol para la fortificación de alimentos, más frecuentemente el colecalciferol, e incluso, en algunos países debe agregarse la vitamina D por ley a diversos alimentos, como es el caso de Canadá.

Los alimentos que por lo general se fortifican son: los zumos, cereales del desayuno, la leche y otros lácteos, por lo que la identificación de la vitamina D como componente agregado a los alimentos en su etiqueta de información nutricional, puede favorecer a una ingesta incrementada de la misma. Hay que tomar en cuenta que el contenido de vitamina D en las etiquetas de estos alimentos no suele expresarse en microgramos o unidades internacionales ( $\mu\text{g}$  o UI, respectivamente), sino en porcentaje de ingesta adecuada para individuos adultos, que corresponde aproximadamente a 400 UI.<sup>29</sup>

### d) Suplementos farmacológicos

Existen suplementos de vitamina D sola o en asociación con otras vitaminas y minerales, que contienen vitamina D en distintas formas: colecalciferol, derivados hidroxilados en la posición 1  $\alpha$  (calcitriol, alfacalcidol y paricalcitol) y derivados en posición 25 (calcifediol).

La gama de fármacos que contienen vitamina D en su composición es muy amplia, y cuando se asocia a otras vitaminas y minerales, la concentración de vitamina D oscila entre 100-1.200 UI/unidad de fármaco.<sup>29</sup>

El uso de suplementos alimenticios que contienen vitamina D es una buena forma de prevenir la hipovitaminosis e incluso corregirla, ya que se ha evidenciado que la hipovitaminosis D tiene una respuesta muy positiva a la terapia oral.

La ingesta de unas 100 UI/día de vitamina D2 (ergosterol) o D3 (colecalfiferol) elevaría la concentración de 25OH vitamina D aproximadamente 3,25 ng/ml y unas 800 UI/día de vitamina D2 o D3 subiría unos 26 ng/ml las concentraciones de 25OH vitamina D.<sup>30</sup>

#### IV.8.2. Prevención de la disminución de la densidad mineral ósea

De igual forma, deben instaurarse estrategias preventivas desde etapas tempranas del desarrollo musculoesquelético a fin disminuir las consecuencias de tener densidad ósea disminuida, y deben cumplirse los siguientes objetivos:<sup>31</sup>

- Optimizar el desarrollo esquelético y el pico de masa ósea.
- Evitar factores y factores conocidos de disminución secundaria de densidad mineral ósea.
- Preservar la integridad estructural del esqueleto.
- Prevenir fracturas.

Dichos objetivos pueden llevarse a cabo teniendo en cuenta los estos aspectos:<sup>31</sup>

##### a) Nutrición

Una nutrición adecuada es esencial para el crecimiento y el desarrollo de los tejidos, incluido el óseo. Es fundamental tener una dieta balanceada en calorías y nutrientes, en especial el calcio, que es el nutriente más importante para lograr un adecuado pico de masa ósea. La ingesta recomendada de calcio varía según la edad, pero para el adulto promedio se recomienda una ingesta diaria de alrededor de 800 mg de calcio, y para edades entre 10 y 24 años, donde el desarrollo óseo se encuentra en su mayor punto, se recomienda una ingesta de 1,200 mg al día aproximadamente.

##### b) Ejercicio

Los beneficios de del ejercicio físico sobre la estructura ósea se han evaluado en diversos estudios y ensayos clínicos. La realización de actividades físicas en edades tempranas de la vida contribuye a lograr un mayor pico de masa ósea, siendo los ejercicios de fuerza e impacto los más favorables. En etapas medias de la vida posee también beneficios, pero pocos son los estudios sobre beneficios en el tejido óseo. Ya



para la sexta década de la vida, el ejercicio físico no ha demostrado tener efecto en la reducción de la velocidad de pérdida de masa ósea, pero produce incremento en la masa, coordinación y resistencia musculares, disminuyendo el riesgo de caídas y, por ende, fracturas.

c) Esteroides gonadales y factores del crecimiento

Durante la pubertad los esteroides gonadales incrementan la densidad mineral y el pico de masa óseas e influyen sobre el mantenimiento del tejido óseo durante la vida en ambos sexos. La edad de la menarquia, los ciclos de oligomenorrea o amenorrea y la edad de la menopausia, al igual que la producción de testosterona, son importantes en el logro y el mantenimiento de una adecuada masa ósea.

La hormona del crecimiento y otros factores del crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), que son principalmente secretados en la pubertad, continúan ejerciendo una influencia significativa en el mantenimiento de la integridad ósea en la etapa adulta.

d) Tabaco

Evidencias demuestran los efectos desfavorables del hábito tabáquico sobre el tejido óseo. Así, los individuos fumadores tienden a ser más delgados, presentar menopausia a edades más tempranas, tener un catabolismo incrementado de estrógenos endógenos y experimentar una mayor incidencia de fracturas.

Incluso, evidencias han demostrado que el tabaquismo presenta también alteraciones del metabolismo de la vitamina D en personas jóvenes, en las que las mujeres fumadoras tienen menores concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D que las no fumadoras.<sup>40</sup>

e) Intervenciones farmacológicas

En sujetos con factores de riesgo de pérdida progresiva de masa ósea, además de la administración suplementaria de calcio y vitamina D, se han evaluado diferentes intervenciones farmacológicas como tratamiento preventivo para la disminución de la densidad mineral ósea. Un ejemplo de esto, son las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo y criterios densitométricos de osteopenia, donde los estrógenos, el

etidronato, el alendronato y el raloxifeno han mostrado ser eficaces para la prevención de la pérdida de masa ósea.<sup>31</sup>

## V. CONCLUSIONES

El déficit de vitamina D parece ser un problema a nivel mundial en distintas etapas de la vida, no sólo en los grupos de riesgo, por ende, más estudios deben incluir diferentes poblaciones y estados fisiológicos.

La persistencia de niveles deficientes de vitamina D de manera crónica, posterior al pico de masa ósea en las mujeres jóvenes, puede producir hiperparatiroidismo secundario, que a su vez incrementa la resorción ósea y la síntesis de calcitriol en los riñones, para regular los niveles disminuidos de calcio. Todo esto representa un aumento del riesgo de padecer una disminución significativa de la densidad mineral ósea.

La aparición de una densidad mineral ósea disminuida ( $Z$ -score  $< -2$ ) en una mujer premenopáusicas no necesariamente predice debilidad ósea, ya que es un hallazgo que puede ser resultado de un pico de masa ósea genéticamente bajo, previas lesiones esqueléticas u otras causas activas de pérdida de masa ósea; por este motivo, dicha disminución de la densidad mineral ósea debe ser evaluada más a fondo.

La osteoporosis en mujeres premenopáusicas se diagnostica en presencia de fracturas por debilidad y el diagnóstico no se basa solamente en el resultado de una densitometría ósea, e incluso, el tamizaje para osteoporosis mediante densitometría ósea en mujeres premenopáusicas no se justifica en ausencia de una fractura por debilidad, según las evidencias.<sup>32,33</sup> Es por eso que es necesario encontrar otros marcadores metabólicos óseos, capaces de justificar el tamizaje de osteoporosis y que se puedan correlacionar con las anomalías en la densitometría ósea, y de esta manera confirmar con los mismos el diagnóstico de osteoporosis en esta población, aún en ausencia de fracturas por debilidad.

Un potencial marcador del metabolismo óseo, es la vitamina D. Sin embargo, aún es necesario llegar a un consenso sobre qué valores representan una deficiencia significativa, capaz de causar una alteración en el organismo, pero, tomando en consideración su posible variación en diversas poblaciones, la cantidad necesaria que debe ser consumida diariamente, así como el tiempo de exposición a la luz ultravioleta para alcanzar una conversación diaria en la piel, suficiente para garantizar un nivel plasmático adecuado.

## **VI. RECOMENDACIONES**

### VI.1. Recomendaciones generales:

1. Realizar más estudios sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres premenopáusicas en distintas regiones y cómo repercute sobre su densidad mineral ósea antes de la menopausia.
2. Desarrollar una guía de prevención de la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas mediante dieta, suplementación y actividad física, años antes que desaparezca el factor protector hormonal y se establezca la pérdida de masa ósea en la menopausia.
3. Diseñar un plan para reducir la prevalencia de deficiencia de vitamina D a nivel mundial, y especialmente en la población en riesgo de fracturas por fragilidad.
4. Elaborar un tamizaje temprano de densidad mineral ósea disminuida para la edad en las mujeres premenopáusicas sanas entre 45-50 mediante distintos marcadores del metabolismo óseo.

### VI.2. Recomendaciones para la población:

1. Aumentar la ingesta de alimentos ricos o enriquecidos con vitamina D.
2. Realizar más actividades físicas como caminar, correr o ejercicios con pesas, para mejorar la salud musculoesquelética.
3. Incrementar el tiempo de exposición a luz solar de manera adecuada.
4. Llevar controles periódicos de los niveles séricos de vitamina D.

## VII. REFERENCIAS

1. Guyton: Hall J. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. En: Julia Dummitt, editora. Guyton Y Hall. Tratado De Fisiología Médica. 13va Ed. Filadelfia: Elsevier; 2016: 1001-1019 del cap. 80.
2. Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* [Internet] 2017 [consultado el 12 de Agosto 2019]; 46(1): 117–133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412712/>
3. Zhou P, Hu J, Xi P, Zhang N, Yang B, Zheng J, et al. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region. *PLOS ONE* [Internet] 2017 [consultado 15 de Abril 2019]; Vol. 12 (7): e0180366. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180366>
4. Lavanya Y, Srikanth S, Satya Chowdary M. Vitamin D, Serum Calcium and Bone Mineral Density in pre and postmenopausal women a pilot study. *IJBAMR* [Internet] 2015 [consultado el 15 abril 2019]; Vol. 5(1): 371-378. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/287878446>
5. Zhaleh S., Hamid E., Nasrin M., Farnaz E. Evaluation of Bone Mineral Density in Perimenopausal Period. *Arch Bone Jt Surg*[Internet] 2018 [consultado el 15 de Abril 2019]; 6(1): 57-62. Disponible en: <http://abjs.mums.ac.ir>
6. Zeinc Bobeá, J. J. y Álvarez Ávila, F.J. Niveles sanguíneos de 25 - hidroxivitamina D en pacientes que asisten a un centro de salud de Santo Domingo, República Dominicana, en el periodo enero - diciembre 2011. (Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, 2012).
7. Despradel P., L. C. y Paz Martin, A. Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre 2015 - abril 2016. (Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, 2016).
8. Holick, M.F. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet] 2017 [consultado el 30 de Agosto del 2019] 18: 153. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

9. Navarro Valverde C., Quesada Gómez J.M. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? Rev Osteoporos Metab Miner [Internet] 2014 [consultado el 30 de Agosto del 2019] vol. 6(1): 5-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500002>
10. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr [Internet] 2013 [Consultado el 30 de Agosto del 2019] 9: 1-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
11. Barberán M., Aguilera G., Brunet L., Maldonado F. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. Rev Hosp Clín Univ Chile [Internet] 2014 [Consultado el 30 de Agosto del 2019]. 25: 127 - 134. Disponible: [https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit\\_vitamina\\_C.pdf](https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit_vitamina_C.pdf)
12. Harrison: Bringham F. Demay M. Krane S. Kronenberg H. Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad. En: Kasper D. Fauci A. Hauser S. Longo D. Jameson J. Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19va Ed. México. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2016: 2454-2466 del cap. 423.
13. Quesada Gomez, JM., Sosa Henríquez M.. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y Vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011; 3 (4): 165-182
14. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Clínica Universidad de Navarra: Servicio de Bioquímica Clínica. Análisis del calcio y fósforo. Diagnóstico en la clínica; 2019 [citado el 19 de Agosto del 2019]; [pantallas 1 aprox.]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebasdiagnosticas/analisis-calcio-fosforo>
15. Mas Lorenzo, A.; Vanas Arribas, B.; Pinés Corrales, P.J. Fisiología del Sistema Endocrino. En: Pedro José Pinés Corrales. Manual CTO de Medicina y Cirugía. Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. 10ma Edición. Madrid: CTO Editorial; 2018: 11-12 del cap. 1
16. National Institute Of Health [Internet]. EE.UU.: Department of Health and Human Service; [7 de Agosto 2019; 19 de Agosto 2019]; [19 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind-healthprofessional/>

17. Medline Plus [Internet]. Wisse, (MD): Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; c2018. Examen de 25-hidroxi vitamina D; 17 de Mayo de 2018 [citado en 19 de Agosto de 2019]; [pantallas: 4 aprox.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003569.htm>
18. Hall J. Parathyroid hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate metabolism, Vitamin D, Bones and Teeth. En: Julia Dummitt, editora. Guyton Y Hall. Tratado De Fisiología Médica. 13va Ed. Filadelfia: Elsevier; 2016: 1001-1019 del cap. 80.
19. Costanzo L. Endocrine Physiology. En: Physiology/Linda Costanzo. 6th Ed. Filadelfia: Elsevier; 2018: 448-460 del cap. 9
20. Miller P. The History of bone densitometry. Bone [Internet]. 2017 [citado 15 Abril 2019]; 104: 4-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.06.002>
21. Krugh M; Langaker M. Dual Energy Xray Absorptiometry (DEXA). Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2013; 17(2): 203–210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519042/?report=printable> por ciento201/6
22. Torres A, Torres J. Climaterio y menopausia. Rev Fac Med UNAM[Internet] 2018 [consultado el 11 de Marzo 2019]; 61(2): 51-58. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77596>
23. Hamid Etemad, R., Evaluation of Bone Mineral Density in Perimenopausal Period [Internet]. The Archives Of Bone And Joint Surgery; 2018 [citado 15 Abril 2019]; 6 (1): 57-62. Disponible en: <http://abjs.mums.ac.ir>
24. Hall J. Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones. En: Julia Dummitt, editora. Guyton Y Hall. Tratado De Fisiología Médica. 13va Ed. Filadelfia: Elsevier; 2016: 1051 del cap. 82.
25. Costanzo L. Reproductive Physiology. En: Physiology/Linda Costanzo. 6th Ed. Filadelfia: Elsevier; 2018: 481 del cap. 10.
26. Cohen A. Premenopausal osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. [Internet] 2017 [consultado el 12 de Agosto 2019]; 46(1): 117–133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412712/>
27. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2000; VI (2): 321.

28. Head DE, Coursin DB, Springman SR, Seaman L, Andrei AC, Krueger DC et al. Inadequate Vitamin D Status in Anesthesia Caregivers at the End of Winter. ASA Annual Meeting October 15, 2011.
29. Valero Zanuya, F. Hawkins Carranzab. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. ELSEVIER 2007; 16(4): . <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019> (accesado en octubre, 2020).
30. Jódar Gimeno E.. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2014; 6(1): . [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2014000500004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500004) (accessed Octubre 2020).
31. José Antonio Lozano. Osteoporosis. Prevención y tratamiento. *Elsevier* 2003; 22(6): . <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-osteoporosis-prevencion-tratamiento-13049109> (accessed Noviembre, 2020).
32. Adi Cohen, Elizabeth Shane. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 6(1): . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414067/> (accessed Octubre, 2020).
33. Aliya Khan. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician* 2006; 52(6): . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1780157/> (accessed Octubre, 2020).
34. Dr Lavanya Y, Dr Srikanth S, Satya Chowdary M. Vitamin D, Serum Calcium and Bone Mineral Density in pre and post menopausal women- a pilot study. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* 2015; 5(1): . [https://www.researchgate.net/publication/287878446\\_Vitamin\\_D\\_Serum\\_Calcium\\_and\\_Bone\\_Mineral\\_Density\\_in\\_pre\\_and\\_post\\_menopausal\\_women-\\_a\\_pilot\\_study](https://www.researchgate.net/publication/287878446_Vitamin_D_Serum_Calcium_and_Bone_Mineral_Density_in_pre_and_post_menopausal_women-_a_pilot_study) (accessed Diciembre, 2020).
35. von Muhlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older



- women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1721–1726. doi: 10.1007/s00198-005-1910-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634–639. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Collins D, Jasani C, Fogelman I, Swaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 1998;8:110–114. doi: 10.1007/BF02672505. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Sun JY, Zhao M, Hou Y, Zhang C, Oh J, Sun Z, Sun BL. Circulating serum vitamin D levels and total body bone mineral density: a Mendelian randomization study. *J Cell Mol Med.* 2019;23:2268–2271. doi: 10.1111/jcmm.14153. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Minbo Liu, Xiacong Yao, and Zhongxin Zhu. Associations between serum calcium, 25(OH)D level and bone mineral density in older adults. *Journal of Orthopedic Surgery and Research* 2019; 14(458): . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925486/> (accessed Diciembre, 2020).
40. August Supervía i Caparrós. 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. 2002; (): . <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4410/asc1de1.pdf?sequence=1&isAll owed=y> (accessed Diciembre, 2020).

## VIII. ANEXOS

### VIII.1. Cronograma

<b>Variables</b>	<b>Tiempo: 2018-2020</b>	
Selección del tema	2018	Noviembre
Búsqueda de referencias	2019	Marzo-Agosto
Elaboración del anteproyecto		Agosto - Octubre
Sometimiento y aprobación		Noviembre - Diciembre
Finalización del monográfico	2020	Noviembre
Revisión		Noviembre
Encuadernación		Diciembre
Presentación		

## VIII.2. Costos y recursos

VIII.2.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 sustentantes</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> </ul>				
VIII.2.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		2 resmas	RD\$250	RD\$500
Lápices		4 unds.	RD\$5	RD\$20
Borras		4 unds.	RD\$15	RD\$60
Bolígrafos		6 unds.	RD\$15	RD\$90
Sacapuntas		2 unds.	RD\$20	RD\$40
Computador Hardware: DELL Inspiron 5566; 6 GB RAM; 1000 GB H.D.		1 und.	N/A	N/A
Software: Microsoft Windows 10 Microsoft Office 2016 Gmail, Google Drive y Google Docs			N/A	N/A
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector		1 und.	N/A	N/A
VIII.2.3. Información				
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			N/A	N/A
VIII.2.4. Económicos*				
Papelería (copias)		1,000	RD\$0.5	RD\$500
Encuadernación		14	RD\$30	RD\$420
Transporte			RD\$9,000	RD\$9,000
Inscripción al curso		1		
Inscripción del anteproyecto		1		
Inscripción de la tesis		1		
Imprevistos 10%			RD\$1,000	RD\$1,000
VIII.2.5.Total				RD\$11,630

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por los sustentantes

### VIII.3. Evaluación

#### Sustentantes:

---

Manuel Alejandro Castillo Valerio  
14-1370

---

Ángel Luis Ventura Ramón  
14-1660

#### Asesores:

---

Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

---

Dra. Alicia Troncoso  
(Clínico)

#### Jurado:

---

#### Autoridades:

---

Dra. Claudia María Scharf  
(Directora de la Escuela de Medicina)

---

Dr. William Duke  
(Decano de la Facultad de Ciencias de  
la Salud)

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_