



Vol. 1, N° 1, Año 1997

## NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ALCALINA TOTAL Y FOSFATASA ACIDA TARTRATO-RESISTENTE, EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS NATURALES Y OOFORECTOMIZADAS

*Rodríguez, Rosario. Vassallo, Miguel. Nicita, Graciela,  
Bres. X Semestre de Medicina y de Bioanálisis  
Asesoras: Garcés, María Victoria y Goncálvez, Ana.  
Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas (CIMBUC)  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.  
Proyecto subvencionado por CDCHT.*

**1er PREMIO Jornadas Científicas Estudiantiles Dr. Vytautas Subacius 1994**

### RESUMEN

Una de las causas más frecuentes de desequilibrio entre los procesos de formación y resorción ósea, es la disminución de la producción de estrógenos que se presenta en la menopausia. Con el objeto de comparar los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina total (FAt), marcador de formación ósea, y de Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente (FATR), marcador de resorción, se evaluaron 33 mujeres premenopáusicas (Grupo A), 33 postmenopáusicas naturales (Grupo B) y 33 con ooforectomía bilateral (Grupo C), de  $43.54 \pm 7.51$ ,  $57.6 \pm 8.06$  y  $49.73 \pm 9.02$  (años  $\pm$  D.E.), respectivamente.

Los valores promedios de FAt fueron  $109.52 \text{ UI/L} \pm 31.61 \text{ D.E.}$ ,  $159.61 \text{ UI/L} \pm 52.35 \text{ D.E.}$  y  $143.38 \text{ UI/L} \pm 43.31 \text{ D.E.}$  para los grupos A, B y C, respectivamente. En la determinación de la FATR se obtuvieron: grupo A:  $7.15 \text{ UI/L} \pm 2.35 \text{ D.E.}$ , grupo B:  $10.02 \text{ UI/L} \pm 1.75 \text{ D.E.}$ , y grupo C:  $8.56 \text{ UI/L} \pm 1.81 \text{ D.E.}$

Mediante análisis de varianza se observó que las diferencias de los valores medios de FAt y FATR entre los tres grupos estudiados fueron significativas ( $p < 0.001$ ). Se concluye que la FAt y la FATR son marcadores bioquímicos útiles y de fácil aplicación en el estudio no invasivo del metabolismo óseo.

Palabras claves: Osteoporosis. Formación Osea. Resorción Osea. Fosfatasa Alcalina total. Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente.

### INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido metabólicamente activo caracterizado por el acoplamiento de dos actividades opuestas: la osteoformación y la resorción ósea, en las que están involucradas dos poblaciones celulares: los osteoblastos y los osteoclastos, respectivamente.

En condiciones normales, la formación y resorción son procesos que se complementan en el tiempo y espacio, en una secuencia de eventos que definen el remodelamiento óseo. Desde el nacimiento hasta el final de la segunda década existe una actividad de renovación ósea, la cual disminuye con la edad, alterando el balance óseo y produciendo una disminución de la densidad ósea, por el predominio de la resorción endostal y la disminución de la aposición periosteal (15).

Ambos procesos están influenciados por factores genéticos, endocrinos, vasculares, nerviosos y mecánicos; los cuales pueden afectar el remodelamiento óseo de forma global o producir un desequilibrio entre formación y resorción, alterando las características estructurales del hueso (9) (10).

Cuando el desequilibrio es a favor de la resorción ósea, disminuye la masa ósea, lo cual se traduce en un aumento de la fragilidad del hueso, haciéndolo más susceptible a las fracturas, ocasionando osteoporosis. Esta es una enfermedad metabólica ósea tan frecuente que ha llegado a ser considerada un problema de salud pública en países desarrollados, a causa de las lesiones incapacitantes que provoca en el paciente (1) (2) (11) (16).

En las mujeres, después de la menopausia se produce una disminución de la densidad mineral ósea, debido a la caída brusca de la producción de estrógenos. Esta disminución es notable en los primeros cinco años después de la menopausia, y muchas veces es responsable de manifestaciones de dolor óseo y de la aparición de osteoporosis, cuando la paciente no ha recibido terapia estrogénica sustitutiva a tiempo (7) (8).

Resulta de extraordinario interés detectar las alteraciones del remodelamiento óseo en el momento más exacto y precoz posible (3). En los últimos años, se han realizado intensos estudios del metabolismo óseo, para encontrar marcadores bioquímicos cada vez más específicos y sensibles, que eviten el uso de técnicas invasivas, como la biopsia ósea y complementen la densitometría para la prevención, diagnóstico y control del tratamiento de las patologías óseas. Los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo están basados en la medida del grado de formación o degradación del hueso, enfocándolo en dos dimensiones (3) (4) (5).

Como marcadores de formación ósea se dispone de pruebas séricas, tales como la determinación de fosfatasa alcalina total (FAt), la fosfatasa alcalina ósea, el procolágeno tipo I y la osteocalcina (3) (4) (5) (6).

La determinación de la FAt evalúa a un grupo de enzimas y está basada en la hidrólisis a pH alcalino del p-nitrofenil fosfato. La FAt es producida por muchos tejidos, encontrándose una proporción importante en la membrana plasmática de los osteoblastos. Es el marcador de formación ósea más utilizado, aunque su especificidad y sensibilidad es baja cuando existe osteoporosis leve (6). Sin embargo, una vez que se descarta en el paciente la presencia de enfermedades de origen hepatobiliar, sus resultados son compatibles con las otras determinaciones que se realizan en el estudio del metabolismo óseo (3).

Los marcadores bioquímicos de resorción ósea más utilizados son: el calcio y la hidroxiprolina en la orina y los niveles séricos de Fosfatasa Ácida Tartrato-Resistente (FATR) (3) (6) (12).

La FATR corresponde a la isoenzima 5 de la fosfatasa ácida, es de origen óseo y se diferencia de otras como la prostática y la isoenzima 3 plaquetaria, en su resistencia al tartrato. Es liberada por los osteoclastos durante la fase de reabsorción ósea. Su utilidad ha sido comprobada en investigaciones realizadas con cultivos de osteoclastos y se correlaciona negativamente con la densidad mineral ósea determinada a través de densitometrías óseas realizadas en las pacientes (13) (14) (17).

En esta investigación se presentan resultados preliminares de evaluaciones realizadas en mujeres pre y postmenopáusicas naturales y sometidas a ooforectomía bilateral, a quienes se les determinó FAt y FATR como marcadores de formación y resorción ósea respectivamente.

### **Objetivo General**

Comparar los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina Total y Fosfatasa Ácida Tartrato-Resistente en mujeres pre y postmenopáusicas naturales y ooforectomizadas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Muestra:**

La muestra estuvo constituida por un total de 99 mujeres, quienes acudieron voluntariamente o referidas por sus médicos tratantes, al Laboratorio del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). La muestra fue discriminada de la siguiente manera:

Premenopáusicas: 33 mujeres que presentaban ciclo menstrual normal, aparentemente sanas y sin sintomatología de patología ósea.

Postmenopáusicas naturales: 33 mujeres en las cuales había cesado naturalmente el ciclo menstrual, por lo menos un año antes de proceder a la extracción de la muestra de sangre.  
Postmenopáusicas quirúrgicas u ooforectomizadas: 33 mujeres que habían sufrido escisión quirúrgica de ambos ovarios, por lo menos dos años previos a la extracción de la muestra de sangre.

### **Procedimientos:**

A cada una de las mujeres que conformaron la muestra, se le aplicó una encuesta con el fin de obtener datos personales y otros necesarios para la investigación, los cuales permitieron ubicarlas en los tres grupos estudiados.

De cada individuo en condiciones de ayuno no menor de 12 horas, se obtuvieron 10 mL de sangre venosa sin anticoagulante, la cual se centrifugó para separar el suero. A todas las muestras se les practicó determinación de FAt y FATR, dentro de las cuatro horas siguientes a la extracción.

La determinación de FAt se realizó por un método colorimétrico, utilizando un kit comercial de fácil adquisición y de comprobada sensibilidad, el cual se basa en el desdoblamiento del fenilfosfato de sodio 2mmol en medio alcalino tamponado con aminometil propanol (AMP) 3mmol/L/pH10 a 37 °C. El fenol liberado se determina por reacción con 4-aminoantipirina 29 mmol/L y ferricianuro de potasio 10mmol como agente oxidante. El color desarrollado es directamente proporcional a la actividad enzimática y se mide por espectrofotetría a 520nm. La solución estándar utilizada es fenol equivalente a 200 UI/L.

La determinación de FATR sérica se efectuó mediante un método colorimétrico, utilizando un sustrato de p-nitrofenolfosfato de sodio preparado en una solución tamponada de acetato sódico 50mM y tartrato disódico 10mM a pH 4.8. Como solución estándar se utilizó p-nitrofenol 10umol/mL. y las lecturas se efectuaron a 410nm.

Los resultados de las muestras problemas se calcularon en base a una curva estándar en nmol/tubo, se dividió entre 8 obteniéndose UI (micromol/min/l).

## RESULTADOS

Se estudiaron 99 mujeres con edades comprendidas entre 25 y 73 años, las cuales fueron clasificadas en tres grupos de 33 individuos cada uno, de la siguiente forma: GRUPO A: premenopáusicas ( $x = 43.54$  años  $\pm 7.51$ D.E.), GRUPO B: postmenopáusicas naturales ( $x = 57.6$  años  $\pm 8.06$ D.E.) y GRUPO C: postmenopáusicas ooforectomizadas ( $x = 49.73 \pm 9.02$  años  $\pm$ D.E.).

En el grupo A la medida de la FAt sérica fue de 109.52 UI/L  $\pm 31.61$  D.E.; en el grupo B. 159.61 UI/L  $\pm 52.35$  D.E.; y en el grupo C, la media fue de 143.38 UI/L  $\pm 43.31$  D.E. (Ver Tabla I)

En la determinación de la FATR se obtuvieron los siguientes valores: para el grupo A, la media fue de 7.15 UI/L  $\pm 2.35$  D.E., para el grupo B, la media correspondió a 10.02 UI/L  $\pm 1.75$  D.E. y en el grupo C, se obtuvo una media igual a 8.56 UI/L  $\pm 1.81$  D.E. (Ver Tabla II)

Para determinar si existían o no diferencias significativas en las concentraciones medias de FAt entre los grupos de mujeres postmenopáusicas naturales y premenopáusicas, postmenopáusicas ooforectomizadas y premenopáusicas, postmenopáusicas naturales y ooforectomizadas, se realizó análisis de varianza, observándose diferencias estadísticamente significativas (Ver Tabla III)

Asimismo, al comparar las medias obtenidas en las determinaciones de Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente, las variaciones fueron estadísticamente significativas (ver Tabla IV)

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Entre los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo se encuentran la medición de la actividad sérica total de la Fosfatasa Alcalina y de la Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente. Algunos autores señalan la existencia de una buena correlación entre los valores de estos parámetros y el remodelamiento óseo, siendo menos específica cuando se trata de la Fosfatasa Alcalina total, ya que ésta puede tener un origen extra óseo (3) (4) (5) (6) (12) (14) (17).

De acuerdo a lo reportado en trabajos recientes, el desarrollo esquelético comienza a deprimirse a partir de los 30 años, edad aproximada en la que se inicia la pérdida de masa ósea llevando esto a una elevación de los marcadores de resorción ósea (15) (18).

Los resultados de la presente investigación referentes a los valores séricos de la Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente, son compatibles con los reportados por algunos investigadores (17), pues se observa una elevación significativa de la media de este marcador en el grupo de mujeres postmenopáusicas (10.02 UI/L) cuando ésta se compara con el grupo de premenopáusicas (7.15 UI/L). Similar patrón de comportamiento se consigue cuando se contrastan las medias de los valores de la Fosfatasa Alcalina total.

Por otra parte, al comparar los grupos de mujeres postmenopáusicas naturales y ooforectomizadas se pudo constatar una disminución significativa de la media de los valores séricos de la Fosfatasa Alcalina y Fosfatasa Acida Tartrato-Resistente en las mujeres postmenopáusicas ooforectomizadas, probablemente ocasionada por la terapia hormonal sustitutiva a que estaban sometidas algunas pacientes.

Estos resultados nos permiten inferir que la FAt y la FATR son marcadores bioquímicos útiles y de fácil aplicación en el estudio no invasivo del metabolismo óseo.

Se hace necesario aclarar que las mujeres del estudio fueron seleccionadas, sólo en función de las variables edad y condición de pre o postmenopáusicas naturales u ooforectomizadas, sin considerar otros factores comprometidos con la actividad ósea, tales como: nutrición, actividad física, endocrinos, etc. Por ello se están desarrollando otras investigaciones en los laboratorios del CIMBUC en las cuales se consideran otras variables, además de la determinación de marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo más sensibles, tales como: la fracción osteoblástica de la FA y deoxipiridolina minimizándose así la influencia extra ósea sobre el valor total sérico de esta enzima.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. BURNAND B.: The epidemiology of osteoporosis. The Umcsch. 1991: Feb.: 61-65

2. CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS. Diagnosis, Prevention and Treatment Tivoli Congress Hall. Copenhagen. Denmark 19-20 October. 1990.
3. DE LA PIEDRA GORDO C. y TORRES JIMENEZ R.: Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica I. Marcadores de Formación Oseo. *Anales Med Int.* 1990: 7:480-86.
4. DE LA PIEDRA GORDO C. y TORRES JIMENEZ R.: Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea Paget, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica II. Marcadores de Reabsorción Osea.- *Anales Med. Int.* 1990: 7:534-38.
5. DELMAS P.D.: Biochemical markers of Bone Turnover I: Theoretical Considerations and Clinical Use in Osteoporosis. *The American Journal of Medicine.* 1993: vol. 95, suppl 5A: 11-16.
6. DELMAS P.D.: Marqueurs biologiques du métabolisme osseux *La Presse Médicale.* 1993: 22 (6): 263-267.
7. DELMAS P.D.: Biochemical Markers of Bone Turnover: Methodology and Clinical Use in Osteoporosis. 1991: 91 (5B): 59-63.
8. GENNARI C. y AGNUSDEY D.: Calcitonin, estrogens and the bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990: 37(3):451-5.
9. GOLDIN B., ADLERCREUTZ H., GORBACH S., WOODS M., DWYERJ y col.: The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr.* 1986: 44:945-53.
10. HAY, E.K.: That old hip. The osteoporosis process. *Nurs. Clin. North. Am.* 1991: 26 (1) 43-51.
11. JOHNSTON C. y LONGCOPE C.: Premenopausal bone loss-a risk factor for osteoporosis. *The New England Journal of Medicine.* 1990: 323 (18): 1271-2.
12. KANIS J.A. y PITT F.A.: Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992: 13:7-15.
13. KRAENZLIN M., WILLIAM LAU K., LIANG L. FREEMAN T., SINGER F. STEPAN J. y BAYLIND D.: Development of an Immonoassay for human serum osteoclastoic tartrate-resistant acid phosphatase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990: 71 (2): 442-451.
14. MAZESS R.B.: Bone desintometry for clinical diagnosis and monitoring. *Osteoporosis: physiological basis.* H.F. DeLuca y col. (eds.). Elsevier Science Publishers. New York. 1990: p 63-85.
15. MORRIS H.S., CHATTERTON B.E., ROSS P.D. y DURBRIDGE T.C.: Diagnostic procedures. En: *Metabolic Bone and Stone Disease.* Editado por: Nordin B.E.C., Need A.G. y Morris H.A. Churchill Livingstone. 3a. edición. 1993. pp.: 339-379.
16. OTT S.M.: Editorial: Attainment of peak bone mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990: 71 (5): 1082-4.
17. REID I.A., AMER R., EVANS M., SHARPE S., GAMBLE G., FRANCE J. y col.: Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women-a key role for fat mass. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1992: 75 (1): 45-51.

18. RICO H., IRITIA M., ARRIBAS I. y REVILLA M.: Perfil biológico de la Fosfatasa Ácida Tartrato-Resistente como marcador de la resorción ósea. Rev Esp Fisiol. 1990; 46 (4): 379-384.

### Tabla I

#### PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ALCALINA TOTAL (UI/L) EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS NATURALES Y OOFORECTOMIZADAS

	N	X(UI/L)	D.E.	RANGO (UI/L)
PREMENOPAUSICAS	33	109.52	31.61	70 - 191
POSTMENOPAUSICAS NATURALES	33	159.61	52.35	87 - 286
POSTMENOPAUSICAS OOFORECTOMIZADAS	33	43.38	43.31	68 - 278.2
<b>TOTAL</b>	<b>99</b>			

FUENTE: RESULTADOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACION.

### Tabla II

#### PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ACIDA TARTRATO-RESISTENTE (UI/L) EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS NATURALES Y OOFORECTOMIZADAS

	N	X(UI/L)	D.E.	RANGO (UI/L)
PREMENOPAUSICAS	33	7.15	2.35	3.6 - 13.1
POSTMENOPAUSICAS NATURALES	33	10.02	1.75	6.1 - 13.5
POSTMENOPAUSICAS OOFORECTOMIZADAS	33	8.56	1.81	5.3 - 13.0
<b>TOTAL</b>	<b>&lt;99</b>			

FUENTE: RESULTADOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACION.

### Tabla III

#### COMPARACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS MEDIAS OBTENIDAS EN LA DETERMINACION DE FOSFATASA ALCALINA

**TOTAL EN MUJERES PRE Y POST MENOPAUSICAS NATURALES Y OOFORECTOMIZADAS**

	<b>G.L.</b>	<b>S.C.</b>	<b>M.C.</b>	<b>F</b>
VARIANZA PREMENOPAUSICAS	32	428834.39	13401.09	
VARIANZA POSTMENOPAUSICAS NATURALES	32	931159.77	29098.74	
VARIANZA POSTMENOPAUSICAS OOFORECTOMIZADAS	<b>96</b>	<b>1259336.28</b>		2.318
<b>TOTAL</b>				

FUENTE: RESULTADOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACION.

**Tabla IV**

**COMPARACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS MEDIAS OBTENIDAS EN LA DETERMINACION DE FOSFATASA ACIDA TARTRATO-RESISTENTE EN MUJERES PRE Y POST MENOPAUSICAS NATURALES Y OOFORECTOMIZADAS**

	<b>G.L.</b>	<b>S.C.</b>	<b>M.C.</b>	<b>F</b>
VARIANZA PREMENOPAUSICAS	32	1872.33	58.51	
VARIANZA POSTMENOPAUSICAS NATURALES	32	3418.20	106.81	
VARIANZA POSTMENOPAUSICAS OOFORECTOMIZADAS	<b>96</b>	<b>1259336.28</b>		1.004

FUENTE: RESULTADOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACION.