

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**Efecto de la vitamina c sobre la densidad mineral ósea en  
pacientes postmenopáusicas**

Por

**Dr. Mauricio Herrera García**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**NOVIEMBRE 2025**



---

Dr. Enrique Javier González Báez  
Director de la tesis



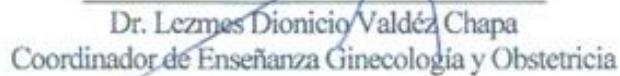
---

Dr. Cristina Aidé Ramírez Colunga  
Co-Director de tesis



---

Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor  
Coordinador de Investigación



---

Dr. Lezmes Dionicio Valdés Chapa  
Coordinador de Enseñanza Ginecología y Obstetricia



---

Dr. med. Abel Guzmán López  
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo se lo dedico a todos mis maestros, quienes con su ejemplo y dedicación despertaron en mí el compromiso por la medicina y la investigación.

De manera especial, al Dr. Enrique Javier y a la Dra. Cristina, por su guía constante, su paciencia y por compartir su conocimiento con generosidad durante la realización de este trabajo. Su apoyo fue fundamental para que esta tesis llegara a concretarse.

A mis padres, por ser el pilar más firme en cada etapa de mi formación, por su esfuerzo silencioso y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles.

A mi familia y seres queridos, quienes con su cariño, comprensión y aliento me han acompañado a lo largo de este camino.

Y finalmente, a las pacientes que participaron en este estudio, quienes con su confianza y disposición hicieron posible la realización de esta investigación.

## **TABLA DE CONTENIDO**

### **Tabla de contenido**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabla 1. Variables del estudio .....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 1. Pacientes incluidas en el estudio.....</b>	<b>23</b>
<b>Tabla 2. Características basales de las pacientes .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla 3. Comparaciones entre grupo A de la puntuación de Greene y el T-score .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla 4. Comparaciones entre grupo C de la puntuación de Greene y el T-score .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 5. Puntajes de Greene y T-scores en los diferentes puntos de seguimiento.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 6. Diferencias de T-score con respecto al tiempo .....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 2. Representación gráfica de las diferencias de T-score entre los tiempos .....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERENCIA .....</b>	<b>31</b>

## **Efecto de la vitamina C sobre la densidad mineral ósea en pacientes postmenopáusicas**

### **RESUMEN**

**Introducción:** La disminución de estrógenos durante la menopausia acelera la pérdida de masa ósea y favorece el desarrollo de osteoporosis. La vitamina C, al ser un antioxidante y cofactor en la síntesis de colágeno, podría desempeñar un papel protector sobre la densidad mineral ósea.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina C sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas

**Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en mujeres posmenopáusicas en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, entre 2023 y 2025. Las participantes fueron distribuidas según su tratamiento previo: sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) ni suplementos (grupo A) y con suplementación previa de calcio o vitamina D (grupo C); cada grupo fue subdividido para recibir placebo o 500 mg diarios de vitamina C por seis meses. Se realizaron mediciones por densitometría periférica al inicio, a los 3 y 6 meses, y se aplicó la escala de Greene en cada visita.

**Resultados:** Se incluyeron 39 mujeres posmenopáusicas: A1 (placebo, n=10), A2 (vitamina C, n=9), C1 (placebo, n=10) y C2 (vitamina C, n=10). Los grupos fueron homogéneos en edad, pesos e IMC. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la densitometría entre los grupos con vitamina C y placebo. Sin embargo, en las pacientes con suplementación previa de calcio o vitamina D que recibieron vitamina

C se evidenció una disminución en el T-score a los 6 meses ( $p=0.014$ ), sin presentar cambios significativos en la sintomatología de la escala de Greene.

**Conclusiones:** La vitamina C no mejoró la densidad ósea en mujeres con ingesta previa de calcio y/o vitamina D, no se reportaron cambios en la sintomatología en escala de Greene.

La intervención fue bien tolerada a los 6 meses. Se requieren ensayos mayores para confirmar y explorar interacciones entre micronutrientes.

## **Efecto de la vitamina C sobre la densidad mineral ósea en pacientes postmenopáusicas**

### **MARCO TEÓRICO**

La mujer transcurre por diversas etapas vitales condicionadas por la reserva ovárica. La transición a la menopausia es una de las etapas que más cambios físicos, endócrinos y psicológicos conlleva, hasta instalarse la menopausia, la cual se define como el cese permanente de los períodos menstruales después de 12 meses de amenorrea, secundario al agotamiento folicular (1). En el 2001, se realizó el primer taller de expertos STARW (Staging for Reproductive Ageing Workshop) con el objetivo de discutir y realizar una nomenclatura. Se clasificó, en tres etapas: Etapa reproductiva, Transición a la menopausia (perimenopausia) y Postmenopausia, con subdivisiones acorde a la regularidad o variabilidad de los ciclos y al incremento de FSH (2). En cuanto al tiempo de aparición, la edad de la menopausia puede ser influenciada por diversos factores como la raza, genética, tabaquismo, medicamentos y comorbilidades, siendo en México, la edad promedio de aparición estimada es a los 49 años (3).

A nivel molecular, la menopausia, se presenta secundaria a una deficiencia de folículos ováricos, que a su vez provoca cambios a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Durante la etapa reproductiva, el núcleo arqueado libera de forma pulsátil hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual se une a receptores en la hipófisis para estimular la liberación cíclica de gonadotropinas (FSH y LH), las cuales, estimulan la producción ovárica de estrógeno, progesterona e inhibina. Durante la perimenopausia, como resultado del agotamiento folicular, disminuye la Inhibina B, con la consiguiente

elevación de Hormona Foliculoestimulante (FSH), pero esta vez, con hipoestrogenemia secundario al envejecimiento ovárico (4).

Dado que los niveles de estradiol disminuyen de manera gradual, la estrona se convierte en la principal fuente estrogénica, la cual se forma mediante la aromatización de andrógenos en tejido adiposo, pero su actividad biológica es baja. Este ambiente hipoestrogénico, repercute sobre órganos diana, responsables de la sintomatología presente en la perimenopausia (5).

Hablando específicamente sobre la repercusión en la masa ósea en pacientes postmenopáusicas, la densidad mineral disminuye de manera lenta y constante aproximadamente de 2%-5% por año durante los primeros 5 a 10 años y posteriormente 1% por año (5). Lo cual puede verse acelerado por factores genéticos y endocrinos. Lo que hace la osteoporosis post menopáusica, una de las manifestaciones más comunes relacionadas con el esqueleto de las mujeres en esta etapa, la cual se define como una enfermedad que se caracteriza por una disminución en la densidad de los huesos a causa de la pérdida de tejido óseo normal, lo que conlleva una disminución de la resistencia el hueso frente a los traumatismos, con la consiguiente aparición de fracturas. Según las estadísticas, la osteoporosis ocurre en aproximadamente el 10.3% de la población mayor a 50 años solo en Estados Unidos, y se prevé que aumente al 19% en el 2030 (6). Lo que supone un problema de salud pública.

En cuanto a la fisiopatología, el hueso debe mantener un balance entre la resorción y formación ósea, proceso que sufre variaciones a lo largo de la vida. Durante la infancia y

adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década de la vida, tras la cual, habitualmente, la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea (7). Además de esto, existe evidencia de que, al llegar la menopausia, por el descenso de estrógeno circulante, se genera un aumento en la actividad osteoclástica, lo cual es mediado por el ligando del receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL), el cual, conduce a una resorción ósea excesiva y por lo tanto un riesgo aumentado a presentar osteopenia u osteoporosis (5).

Otro factor que contribuye a la perdida de la densidad ósea, además de los endocrinológicos y genéticos y que recientemente ha sido motivo de múltiples investigaciones en el contexto de la menopausia, es el estrés oxidativo (8). El cuál, se considera un estado de desequilibrio a favor de los prooxidantes frente a los antioxidantes, lo que resulta en un daño celular que a menudo es irreversible y está presente en múltiples enfermedades (9). Existe evidencia de que los radicales libres pueden aumentar la resorción ósea a través de la activación del Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), el cual es un factor de transcripción responsable del estrés oxidativo (8).

Por otro lado, se sabe, que el estradiol funciona como antioxidante y eliminador de radicales libres, sin embargo, el mecanismo exacto se desconoce. Su papel en el metabolismo óseo se encuentra documentado en la recuperación de la masa ósea en pacientes que se encuentran con Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) durante la

menopausia (10). Por esta razón el interés sobre el estrés oxidativo ha cobrado mayor relevancia y ha surgido la necesidad de conocer cuál es su papel en la patología de la osteoporosis en menopausia, y cuál es el beneficio de la suplementación con antioxidantes. Tal es el caso de, Chuin y colaboradores, quienes mediante estudios epidemiológicos demostraron que la baja ingesta de vitamina C está asociada con una baja densidad mineral ósea y una mayor pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas (11).

Los antioxidantes naturales pueden ser compuestos tiólicos o no tiólicos. Entre los tiólicos, el glutation es el más representativo y entre los no tiólicos se encuentran los polifenoles, vitaminas y diversas enzimas (12). Uno de los antioxidantes más utilizados hoy en día, es el ácido ascórbico o vitamina C. El ácido ascórbico, es un compuesto hidrosoluble cofactor en la biosíntesis de colágeno, neurotransmisores y L-carnitina. Se ha observado que, al estimular la síntesis de procolágeno, se estimula la activación de la fosfatasa alcalina por parte del colágeno, lo que contribuye a la formación de osteoblastos con consiguiente mejoría de la mineralización de la matriz ósea (13).

La vitamina C, especialmente en combinación con otros nutrientes y en personas con deficiencia, se asocia a una mejor densidad ósea y menor riesgo de osteoporosis. En mujeres posmenopáusicas, la ingesta adecuada de vitamina C se ha relacionado con mayor densidad ósea, especialmente en presencia de deficiencia de vitamina D o baja ingesta de calcio. Sin embargo, la suplementación aislada no garantiza beneficios universales y se requiere definir dosis y poblaciones que más se benefician (14–16).

## ANTECEDENTES

En el 2001, Morton y colaboradores, realizaron un estudio observacional donde evaluaron a 994 pacientes, a las cuales suplementaron con vitamina C (70-500mg diarios) durante 1 año y las compararon contra un grupo de pacientes sin antioxidantes y demostraron un aumento del 3% de la densidad mineral ósea en el grupo con tratamiento. El uso regular de vitamina C se asoció con mayor densidad mineral ósea. El efecto fue más pronunciado en mujeres que también utilizaban estrógenos y suplementos de calcio, sugiriendo un efecto aditivo o sinérgico. Los autores destacan que la vitamina C no sustituye a la terapia hormonal o al calcio, pero podría contribuir al mantenimiento de la masa ósea en la posmenopausia. (16).

En el 2007, Chavan y colaboradores, realizaron un estudio experimental donde suplementaron a 25 pacientes con 500 mg diarios de vitamina C y las compararon con un grupo de 25 mujeres suplementadas con 400 mg de vitamina E y al mismo tiempo contra un grupo de 25 pacientes suplementadas con vitamina C + vitamina E, con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con vitaminas antioxidantes sobre el estrés oxidativo y los marcadores de metabolismo óseo en pacientes con osteoporosis. Aunque no reportaron la densidad mineral ósea, midieron marcadores osteoclásticos y osteoblásticos demostrando una disminución en la fosfatasa alcalina sérica y diferentes marcadores de estrés oxidativo como calcio libre, fósforo inorgánico, malondialdehído superóxido dismutasa y glutatión en los tres grupos. El estudio sugiere que la suplementación prolongada con estas vitaminas mejora el equilibrio oxidativo y contribuye al control del remodelado óseo en pacientes con osteoporosis (17).

En 2014, Azam et al. hicieron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con vitamina C sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con dieta equilibrada. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, realizado entre 2012 y 2013, que incluyó 120 mujeres posmenopáusicas sin enfermedades metabólicas ni tratamiento previo para osteoporosis. Las participantes fueron asignadas a recibir vitamina C (1 g/día) o placebo durante 6 meses. La densidad ósea fue evaluada al inicio y al final del estudio mediante absorciometría de rayos X (DEXA) en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. Los resultados mostraron que, la densidad aumentó significativamente en el grupo que recibió vitamina C, especialmente en la columna lumbar y el cuello femoral, mientras que en el grupo control se observó una ligera disminución. Los autores concluyen que la suplementación con vitamina C mejora la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, probablemente al reducir el estrés oxidativo y favorecer la síntesis de colágeno óseo, por lo que podría considerarse como una estrategia complementaria en la prevención de la pérdida ósea durante la menopausia (18).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe poca evidencia clínica sobre la suplementación con vitamina C en mujeres posmenopáusicas, particularmente en poblaciones con diferentes condiciones hormonales o nutricionales. A pesar del interés biológico en su potencial osteoprotector, no se ha evaluado de manera sistemática su efecto en la densidad mineral ósea (DMO). La literatura sugiere que la suplementación podría atenuar el daño oxidativo y mejorar el metabolismo

óseo, sin embargo, los resultados disponibles son heterogéneos y provienen principalmente de estudios transversales o con limitaciones metodológicas. Existe una falta de ensayos clínicos controlados que demuestren el impacto del uso de antioxidantes sobre la densidad mineral ósea, en específico de vitamina C, en el contexto de la menopausia.

## JUSTIFICACIÓN

Los resultados generarán información útil para la planificación de estudios a mayor escala. Además este estudio aportará conocimiento preliminar sobre la relación entre suplementación antioxidante y salud ósea en mujeres posmenopáusicas mexicanas, contribuyendo a futuras estrategias de prevención.

## OBJETIVOS

### **Objetivo Principal**

Investigar si la suplementación diaria con vitamina C mejora la densidad mineral ósea, en comparación con placebo en pacientes menopáusicas.

### **Objetivos Secundarios**

- Comparar la densidad mineral ósea, en pacientes menopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal que se encuentren con Vitamina D y calcio + vitamina C, contra pacientes sin terapia de reemplazo hormonal con vitamina D y calcio + placebo.
- Comparar la densidad mineral ósea, en pacientes menopáusicas que se encuentren sin terapia hormonal y sin suplementos + Vitamina C, contra pacientes sin terapia hormonal y sin suplementos + placebo.
- Evaluar sintomatología mediante la escala de Greene en pacientes menopáusicas al inicio, 3 y 6 meses de haber consumido vitamina C versus placebo.

## HIPÓTESIS

El uso de vitamina C como antioxidante influye de manera positiva al aumentar la densidad mineral ósea al disminuir el estrés oxidativo en pacientes menopáusicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño de estudio**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el Centro de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León en un periodo de 2 años, comprendido entre 2023 al 2025.

### **Población del estudio**

Pacientes con menopausia diagnosticada, que acudieron a la Clínica de menopausia por primera vez o de manera subsecuente y que no tuvieran el diagnóstico de osteoporosis.

### **Criterios de elegibilidad**

#### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron pacientes en menopausia natural que no se encontraban bajo algún tratamiento hormonal, con o sin suplemento de vitamina D y calcio y que, en cualquiera de los dos escenarios, deseen iniciar suplementación con vitamina C.

#### *Criterios de exclusión*

Se excluyó de este estudio toda paciente que

- No estaba en menopausia
- Diagnóstico de falla ovárica prematura
- Menopausia quirúrgica
- Diagnóstico de osteoporosis en tratamiento antirresortivo u osteoformador.

### Criterios de Eliminación

Pacientes que retiren el consentimiento informado y que no logren llevar un seguimiento constante y adecuado de suplementación con vitamina C o que no acudan en tiempo a sus citas de control.

### **Procedimientos**

Se reclutó a las pacientes en la clínica de Menopausia del Centro Universitario de Medicina Reproductiva en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siguiendo el protocolo de abordaje diagnóstico y terapéutico de rutina. Se invitó a participar a las pacientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad. Se les explicó en qué consistiría su participación en el estudio y qué se asignaría al azar en alguno de los grupos de tratamiento (vitamina C o placebo). A las pacientes que aceptaban participar se les explicó el consentimiento informado y un miembro del equipo de investigación aclaraba las dudas que pudieran surgir. Una vez firmado el consentimiento, se llenó la hoja de recolección de datos y se aplicó el cuestionario de la escala de Greene.

Los grupos se distribuyeron según su régimen terapéutico:

- **Grupo A:** Pacientes sin terapia de reemplazo hormonal ni suplementación previa.
- **Grupo C:** Pacientes con Vitamina D y/o calcio previo y sin uso de Vit C.

Cualquiera de los tratamientos fue proporcionado por el Centro Universitario de Medicina Reproductiva y se realizaron tres mediciones de densitometría ósea periférica, los cuales

serán realizados a los 0, 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento con el densitómetro Achilles Express sin costo al paciente.

Los siguientes datos se capturaron de la hoja de recolección de datos: Edad, antecedente de diabetes mellitus (DM), antecedente de hipertensión (HTA), tabaquismo, IMC, tiempo de menopausia, stiff index, T score y Z score de talón derecho, uso de terapia de reemplazo hormonal (TRO) vía oral, uso de suplementos, medicamentos ISRS y puntaje en la escala de Greene (Ver Tabla 1).

### **Aleatorización y enmascaramiento**

Para que el estudio fuera doble ciego, el enmascaramiento y etiquetado del tratamiento (vitamina C o placebo) estuvo bajo la custodia de un tercero no involucrado en el estudio. Al momento de proporcionar el tratamiento se empleó un dado, si se obtenía un numero par se administró el contenedor etiquetado como 1 mientras que si fue impar el contenedor etiquetado como 2.

- Grupo A1: Pacientes sin TRH ni suplementación previa (Vit c, D y/o calcio) + Placebo
- Grupo A2: Pacientes sin TRH ni suplementación previa (Vit c, D y/o calcio) + 500mg de Vitamina C
- Grupo C1: Pacientes con Vitamina D y/o calcio previo sin uso de Vit c Placebo

- Grupo C2: Pacientes con vitamina D y/o calcio previo sin uso de Vit c + 500mg de Vitamina C

### **Análisis estadístico**

Se calcularon las medias y desviación estándar para las variables continuas y proporciones para las variables categóricas. Para la selección de la prueba estadística para las comparaciones, primeramente, se analizó la distribución de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. Para determinar si hubo una mejoría de la densidad mineral ósea de las pacientes después del tratamiento con vitamina C, se realizó una comparación de las diferencias en valores de T-score a los 3 meses de tratamiento y a los 6 meses de tratamiento con respecto al valor basal. Si los datos tenían una distribución normal se compararon con una prueba de T para muestras pareadas, en caso de una distribución diferente a la normal, se realizó la prueba de rangos de Wilcoxon, una prueba no paramétrica. Para evaluar si el efecto observado en la DMO se puede atribuir al consumo de vitamina C, se comparó con pacientes a los que se les administro placebo. Lo anterior mediante una prueba de T para muestras independientes en caso de una distribución normal de los datos o una V- de Mann Whitney en caso de que no ajustarse a una distribución normal. Para cumplir con los objetivos secundarios, se compararon las DMO y puntaje de Greene de los diferentes grupos: Placebo + Vit C y Vit D + Calcio +Vit C, por medio de una prueba de ANOVA.

## Variables del estudio

**Tabla 1.** Variables del estudio

Variable	Tipo de variable	Indicador	Descripción	Ejemplo
Edad	Cuantitativa continua	Edad en años	Años cumplidos verificado por una identificación oficial	60 años
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Enfermedades del metabolismo anormal de los carbohidratos que se caracterizan por hiperglucemia. (Pacientes con diagnostico previamente con un medico)	DM: Si
HTA	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Presión arterial sistólica al menos 140 mmHg o diastólica al menos 90 mmHg (Pacientes con diagnostico previamente con un medico)	HTA: Si
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Consumo de tabaco	Tabaquismo: No
IMC	Cualitativa Ordinal	Normal: (18.5 – 24.9) Sobrepeso: (25 – 29.9) Obesidad: ( $\geq 30$ )	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	25 kg/m <sup>2</sup> (Sobrepeso)
Tiempo de Menopausia	Cuantitativa continua	Años con meses	Tiempo que ha transcurrido después del cese permanente de los períodos menstruales después de 12 meses de amenorrea, secundario al agotamiento folicular	8 años
Stiff index	Cuantitativa continua	Stiff index valor numerico	Combinacion de la velocidad normal y la atenuacion del sonido atravez del hueso, el cual mejora el coeficiente de variacion por encima de los	Stiff index: 106

			valores que dan la atenuación o la velocidad sola.	
T score	Cuantitativa continua	T score Valor numerico	La puntuación T es la comparación de la DMO de un paciente y la de una población de referencia de adultos jóvenes.	T score 0.4
Z score	Cuantitativa continua	Z score Valor numerico	la puntuación Z es una comparación de la DMO del paciente con una población de la misma edad.	Z score 2.9
Uso de suplementos	Cualitativa nominal dicotómica	Si o no	Uso de productos con vitamina D, y/o Calcio	Uso de suplementos: si
Uso de ISRS	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No	Uso de medicamento ISRS como sertralina, velafaxina..	Uso de ISRS: Si
Escala de Greene	Cualitativa	Predominio de síntomas: 1-6 ansiedad 7-11 depresión 12-18 somático 19-20 vasomotor 21 sexualidad	Escala que valora seis componentes: psicológico, ansiedad, depresión, somático, vasomotor y sexual, que cuantifica la existencia e intensidad de los síntomas climatéricos.	Predominio de síntomas: depresión

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de muestra del presente estudio se determinó con base en su carácter piloto y exploratorio, orientado a estimar la variabilidad de los desenlaces y evaluar la factibilidad del protocolo. Se estimaron 15 observaciones por grupo considerado adecuado para estimar parámetros de dispersión y adherencia.

## **Aspectos éticos**

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con el número de registro GI23-00019.

## **Confidencialidad de los datos**

Para asegurar la confidencialidad, se asignó un número de identificación propio del estudio, documentado en la parte superior izquierda de la hoja de recolección de datos como ID protocolo Vit C #.

El investigador principal generó una base de datos maestra, y la mantendrá bajo resguardo en todo momento. Para el análisis, esta base de datos será desprovista de las columnas que incluyan información personal, y esta base de datos “curada” o “anonimizada” es la que se enviará al investigador encargado del análisis de los datos, asimismo, esta base de datos curada es la que quedará disponible para el resto de los investigadores por solicitud, a través de los medios y conductos habituales en investigación clínica. Estos procesos mantienen estándares de confidencialidad asignando un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único del paciente. Esto significa que los nombres de los pacientes no se incluyen en los conjuntos de datos que se transmiten. La información médica puede entregarse al médico personal del paciente u otro personal médico adecuado responsable del bienestar del paciente con fines de tratamiento. Los datos generados en este estudio estarán disponibles para sus inspecciones previa solicitud por parte de representantes de las autoridades sanitarias nacionales y locales, y el comité de

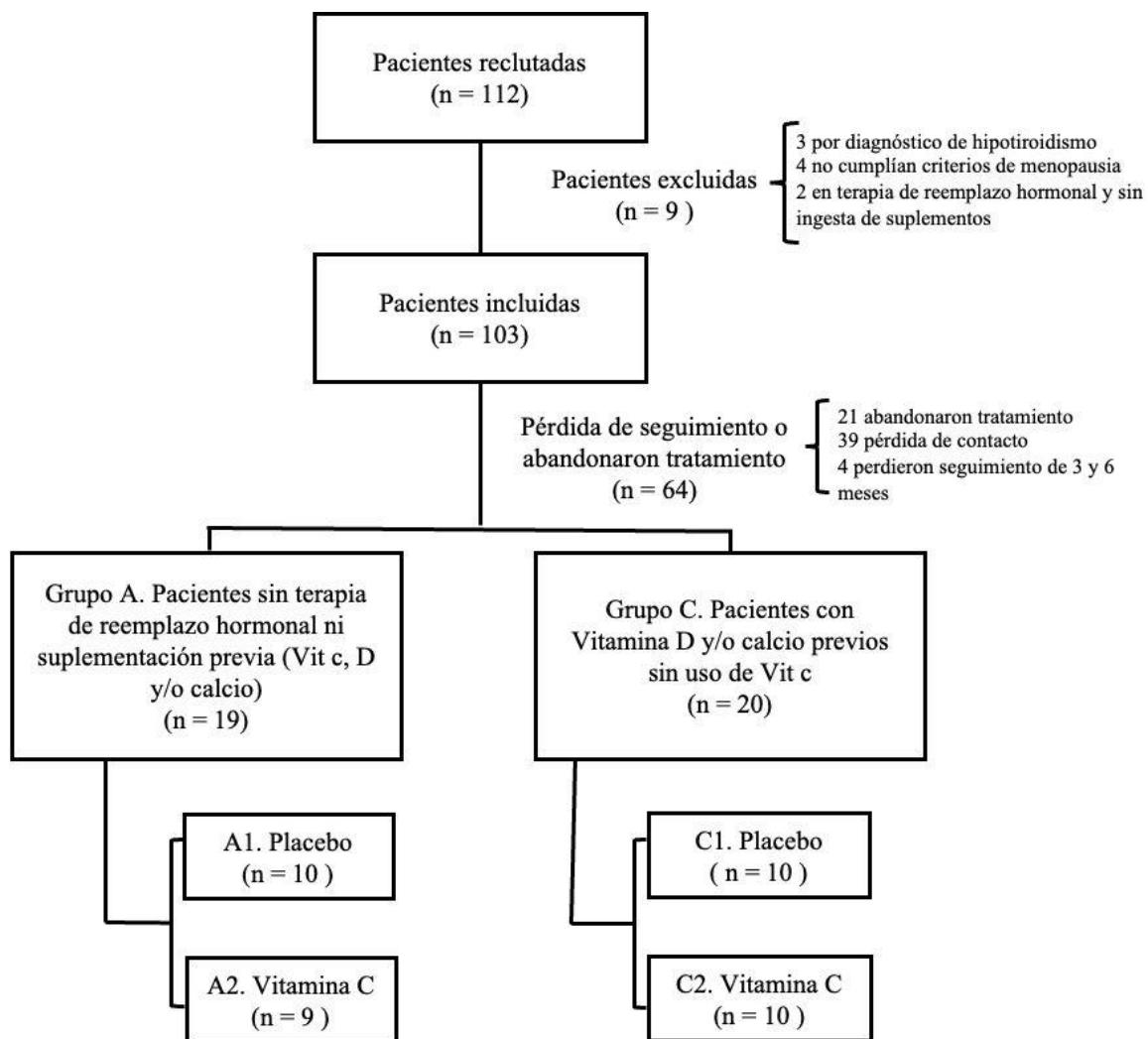
ética o comité de investigación, según corresponda, asimismo, serán utilizados para divulgación científica por los medios habituales.

## RESULTADOS

El número de participantes así como el grupo al que se asignaron se muestra en la Figura 1.

Se incluyeron un total de 39 mujeres posmenopáusicas, distribuidas en cuatro grupos de tratamiento: A1 (placebo, n=10), A2 (vitamina C, n=9), C1 (Placebo, n=10) y C2 (vitamina C, n=10), las cuales completaron las mediciones basales y los seguimientos a 3 y 6 meses.

**Figura 1.** Pacientes incluidas en el estudio



Las características basales de las pacientes se encuentran en la Tabla 2. No se observaron diferencias por lo que los grupos fueron homogéneos en edad e índice de masa corporal.

**Tabla 2.** Características basales de las pacientes

	Grupo A			Grupo C		
	Placebo (n=10)	Vitamina C (n=9)	p-value	Placebo (n=10)	Vitamina C (n=10)	p-value
<b>Edad (años)</b>	53.90 ± 6.48	53.3 ± 5.33	0.82	55.40 ± 8.65	58.10 ± 8.76	0.27
<b>IMC</b>	30.81 ± 4.628	27.95 ± 2.02	0.1	27.62 ± 4.73	26.51 ± 4.81	0.6

Las comparaciones entre los puntajes de la escala de Greene y los T-scores del grupo de pacientes sin terapia de reemplazo hormonal ni suplementación previa se encuentran en la Tabla 3. El puntaje basal de la escala de Greene fue significativamente mayor en el grupo placebo respecto al grupo que recibió suplementación con vitamina C (24.6 ± 13.5 vs. 10.0 ± 7.4; p=0.01). En los demás grupos no se observaron diferencias significativas.

**Tabla 3.** Comparación de la puntuación de Greene y el T-score en el Grupo A

		Placebo (n=10)	Vitamina C (n=9)	Diferencia de media (IC95%)	p-value
Inicial	<b>Greene</b>	24.6 ± 13.5	10 ± 7.36	14.6 (4.1 – 25.2)	<b>0.01</b>
	<b>T-score</b>	-0.05 ± 1.48	-0.02 ± 0.94	0.03 (-1.2 – 1.1)	0.96
6 meses	<b>Greene</b>	17.5 ± 12.93	10.22 ± 5.47	7.28 (-2.4 – 17)	0.12
	<b>T-score</b>	-0.35 ± 1.47	-0.21 ± 0.76	0.14 (-1.3 – 1.1)	0.79

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. El intervalo de confianza 95 % corresponde a la magnitud absoluta de la diferencia entre grupos. Los valores *p* se reportan únicamente con fines descriptivos

En la tabla 4 se observan las comparaciones entre los puntajes de la escala de Greene y los T-scores de los o 6 meses, del grupo de pacientes con suplementación previa con calcio o vitamina D.

**Tabla 4.** Comparación de la puntuación de Greene y el T-score en el grupo C

		Placebo (n=10)	Vitamina C (n=9)	Diferencia de media (IC95%)	p-value
Inicial	<b>Greene</b>	24.4 ± 18.35	17.7 ± 12.12	6.7 (-7.1 – 20.5)	0.35
	<b>T-score</b>	-0.14 ± 0.66	-0.39 ± 0.31	0.25 (-0.23 – 0.73)	0.52
6 meses	<b>Greene</b>	17 ± 11.23	15 ± 10.47	2 (-8.2 – 12.2)	0.68
	<b>T-score</b>	-0.30 ± 0.55	-0.59 ± 0.87	0.29 (-0.49 – 1.07)	0.39

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. El IC95 % corresponde a la magnitud absoluta de la diferencia entre grupos. Los valores *p* se reportan únicamente con fines descriptivos

El análisis longitudinal no reflejó cambios estadísticamente significativos en los puntajes de Greene a lo largo del seguimiento en ninguno de los grupos. Para el T-score tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres tiempos de seguimiento, excepto en las pacientes que tomaron vitamina C del grupo C donde si hubo diferencia significativa (*p*=0.014). (Tabla 5).

**Tabla 5.** Puntajes de Greene y T-scores en los diferentes puntos de seguimiento

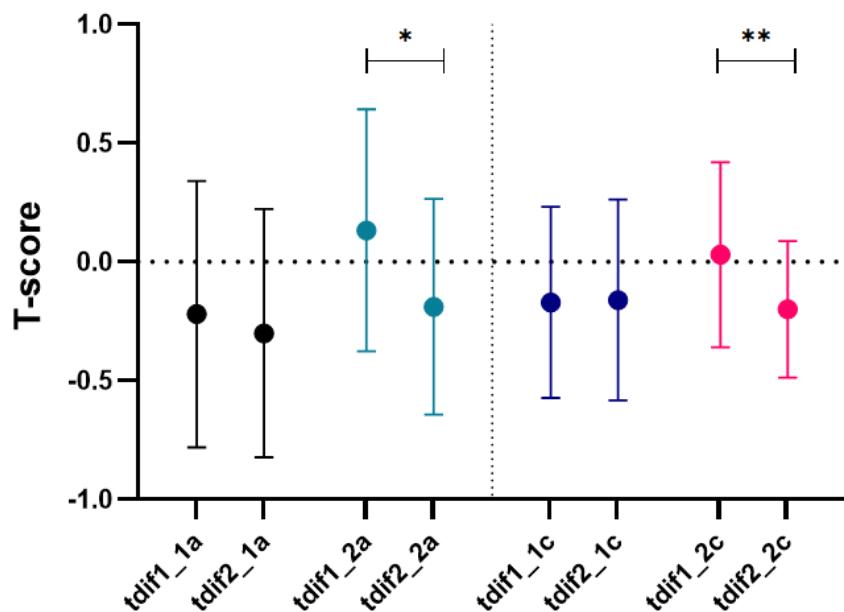
			Inicial	3 meses	6 meses	p-value
Greene	Grupo A	Placebo	24.6 ± 13.5	20.10 ± 11.64	17.5 ± 12.93	0.14
		Vitamina C	10 ± 7.36	11.44 ± 7.21	10.22 ± 5.47	0.74
	Grupo C	Placebo	24.4 ± 18.35	18.70 ± 12.66	17 ± 11.23	0.10
		Vitamina C	17.7 ± 12.12	15.60 ± 9.19	15 ± 10.47	0.14
T-score	Grupo A	Placebo	-0.05 ± 1.43	-0.27 ± 1.53	-0.35 ± 1.47	0.29
		Vitamina C	-0.02 ± 0.94	0.11 ± 0.85	-0.21 ± 0.76	0.14
	Grupo C	Placebo	-0.14 ± 0.66	-0.31 ± 0.67	-0.3 ± 0.55	0.38
		Vitamina C	-0.39 ± 1.01	-0.36 ± 0.73	-0.59 ± 0.87	<b>0.01</b>

En la Tabla 6 y Figura 2 se encuentran los cambios entre el T-score inicial y el T-score a los 3 meses, así como la diferencia entre el T-score inicial y a los 6 meses de cada grupo, lo cual refleja una tendencia a la baja del primer al sexto mes, de la densidad minera osea en el grupo sin suplementos ni terapia de reemplazo que se encontraba con vitamina C y siendo significativamente más baja en el grupo sin terapia hormonal pero con calcio, vitamina D y C.

**Tabla 6.** Diferencias de T-score con respecto al tiempo

		Inicial - 3 meses	Inicial – 6 meses	p-value
Grupo A	Placebo	-0.40 (-0.62–0.05)	-0.2 (-0.62-0.1)	0.73
	Vitamina C	<b>0.13 ± 0.50</b>	<b>-0.18 ± 0.45</b>	<b>0.04</b>
Grupo C	Placebo	-0.17 ± 0.42	-0.16 ± 0.42	0.94
	Vitamina C	<b>0.03 ± 0.38</b>	<b>-0.20 ± 0.28</b>	<b>&lt;0.01</b>

**Figura 2.** Representación gráfica de las diferencias de T-score con respecto al tiempo



tdif1: Diferencia entre T-score 3 meses menos T-score inicial; Tdif2: Diferencia entre T-score 6 meses menos T-score inicial; 1a y 2a: grupo de pacientes sin terapia de reemplazo hormonal ni suplementación previa que recibieron placebo y vitamina C, respectivamente; 1c y 2c: grupo de pacientes con suplementación previa con calcio o vitamina D que recibieron placebo y vitamina C, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El presente estudio aleatorizado y doble ciego evaluó el efecto de 500 mg/día de vitamina C sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal, con y sin suplementación previa de calcio y/o vitamina D. El hallazgo principal se encuentra en el subgrupo de pacientes con suplementación previa de calcio y/o vitamina D en quienes la administración de vitamina C se asoció con una disminución significativa del T-score a los 6 meses. Los grupos que recibieron placebo no mostraron cambios significativos en el T-score con respecto al tiempo. Estos resultados no apoyan un efecto osteoprotector de la vitamina C en las condiciones evaluadas y, por el contrario, sugieren un posible efecto perjudicial cuando se añade vitamina C en presencia de calcio y/o vitamina D.

Se ha descrito que la vitamina C es esencial para la salud ósea en modelos animales y que pudiera beneficiar a los humanos (15,19). Desde el punto de vista fisiopatológico, la participación de la vitamina C en la formación de la matriz ósea y en la neutralización de radicales libres sugiere que puede contrarrestar los efectos del estrés oxidativo sobre el hueso, especialmente en el contexto de la deficiencia estrogénica propia de la menopausia (15,20). La evidencia actual no recomienda su suplementación rutinaria para mejorar la densidad ósea en la población general y únicamente sugiere mantener una adecuada ingesta dietética (13,19).

Estudios previos documentaron que la suplementación con vitamina C (1 g/día por 6 meses) mejoró significativamente la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas sin enfermedad metabólica en comparación con placebo (18), lo cual se explica porque la suplementación con vitamina C podría compensar la pérdida del efecto antioxidante del estrógeno. En contraste, en nuestro estudio la dosis utilizada fue de 500 mg diarios y el número de participantes más limitado. Por lo cual, nuestros hallazgos podrían no reproducir el efecto beneficioso reportado previamente y sugieren un posible efecto desfavorable en ese contexto de suplementación combinada. Asimismo, se ha observado una asociación positiva entre el consumo regular de vitamina C y mayor densidad ósea, particularmente cuando se combinaba con terapia hormonal y calcio (16), lo cual contrasta con nuestros resultados.

Aún cuando se ha descrito una relación negativa entre el consumo de vitamina C y la densidad ósea, especialmente en sujetos con adecuada ingesta de calcio y vitamina D (13), nuestros hallazgos no apoyan un efecto sinérgico en estas condiciones. Por tanto, el efecto del ácido ascórbico podría depender del contexto así como de combinaciones de micronutrientes o estados basales, y no directamente traducirse en beneficio o a una reducción del T-score.

La suplementación con vitamina C fue bien tolerada y no se identificaron eventos adversos clínicamente relevantes, pero estos hallazgos no respaldan su uso como estrategia complementaria para la pérdida ósea en las condiciones evaluadas. Por otro lado, se debe considerar que la ingesta dietética inadecuada de vitamina C (< 100 mg/día) se ha asociado

con menor densidad ósea y mayor riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, especialmente en aquellas con deficiencia de vitamina D y en los grupos de edad temprana y avanzada (21). Por lo tanto, aunque el papel de la suplementación con vitamina C permanece inconcluso, la evidencia es consistente en recomendar mantener una ingesta dietética adecuada de vitamina C (21).

El presente estudio tiene varias limitaciones que deben considerarse. En primer lugar la naturaleza exploratoria del estudio, el tamaño muestral reducido y una tasa de abandono mayor al 50% limitan el poder estadístico, por lo que los hallazgos de este estudio deben ser interpretados con cautela. Además, la duración del seguimiento puede ser insuficiente para observar cambios densitométricos importantes. Otra limitante es que la medición de la densidad ósea se realizó mediante densitometría periférica en talón, presentando menor sensibilidad que la absorciometría DEXA axial. Finalmente, la adherencia al suplemento y la ingesta dietética de antioxidantes no fueron controladas de manera estricta, factores que podrían influir en los resultados.

Entre las fortalezas del estudio destacan su diseño experimental aleatorizado y doble ciego, así como la inclusión de distintos escenarios clínicos. Se demuestra la viabilidad para realizar estudios a futuro con mayor tamaño muestral, seguimiento prolongado, ademas de investigaciones que combinen vitamina C con otros antioxidantes o micronutrientes.

## CONCLUSIÓN

Aunque la suplementación con vitamina C no mostró un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea en este estudio, los resultados apoyan la viabilidad del protocolo y ofrecen datos útiles para planificar investigaciones futuras. En contraste con una posible sinergia, en el subgrupo que recibió vitamina C en combinación con calcio y/o vitamina D se observó un descenso significativo del T-score, lo que no respalda un efecto coadyuvante de esta combinación en el mantenimiento de la masa ósea durante la posmenopausia. Si bien los resultados de este estudio no establecen conclusiones definitivas, aportan evidencia sobre la viabilidad metodológica y resaltan la necesidad de evaluar potenciales interacciones entre micronutrientes. Aún se necesitan estudios para confirmar en qué contextos, dosis y combinaciones la suplementación con vitamina C podría desempeñar un papel clínicamente relevante en el riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

## REFERENCIA

1. Casper R. UpToDate. Clinical Manifestations and Diagnosis of Menopause.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril.* noviembre de 2001;76(5):874-8.
3. Guía de Práctica Clínica Atención del Climaterio y Menopausia. Secretaría de Salud; 2009.
4. Burger HG. Hormonal Changes in the Menopause Transition. *Recent Prog Horm Res.* 1 de enero de 2002;57(1):257-75.
5. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton M. *Williams Gynecology.* 3e ed. McGraw-Hill Education; 2016.
6. Zhao F, Guo L, Wang X, Zhang Y. Correlation of oxidative stress-related biomarkers with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos.* diciembre de 2021;16(1):4.
7. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26.
8. Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between Oxidative Stress and Bone Mineral Density. *Biochem Biophys Res Commun.* octubre de 2001;288(1):275-9.

9. Arslan A, Orkun S, Aydin G, Keles I, Tosun A, Arslan M, et al. Effects of ovariectomy and ascorbic acid supplement on oxidative stress parameters and bone mineral density in rats. *Libyan J Med.* enero de 2011;6(1):5965.
10. NAMS Education Committee. Deciding About Hormone Therapy Use. 2022.
11. Chuin A, Labonté M, Tessier D, Khalil A, Bobeuf F, Doyon CY, et al. Effect of antioxidants combined to resistance training on BMD in elderly women: a pilot study. *Osteoporos Int.* julio de 2009;20(7):1253-8.
12. Domazetovic V. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):209.
13. Rondanelli M, Peroni G, Fossari F, Vecchio V, Faliva M, Naso M, et al. Evidence of a Positive Link between Consumption and Supplementation of Ascorbic Acid and Bone Mineral Density. *Nutrients.* 21 de marzo de 2021;13(3):1012.
14. Hall SL, Greendale GA. The Relation of Dietary Vitamin C Intake to Bone Mineral Density: Results from the PEPI Study. *Calcif Tissue Int.* septiembre de 1998;63(3):183-9.
15. Barrios-Garay K, Toledano-Serrabona J, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MÁ. Clinical effect of vitamin C supplementation on bone healing: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2022;e205-15.

16. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C Supplement Use and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 1 de enero de 2001;16(1):135-40.
17. Chavan SN, More U, Mulgund S, Saxena V, Sontakke AN. Effect of supplementation of vitamin C and E on oxidative stress in osteoporosis. *Indian J Clin Biochem.* septiembre de 2007;22(2):101-5.
18. Azam J, Farzaneh F, Nasrin A, Mosa S, Sedeghe F, Mehrab S. The effect of vitamin C on bone mineral density of menopausal women with equilibrated regime: A randomized clinical trial study, 2012-2013. *Int J Life Sci.* 16 de agosto de 2014;8(4):26-30.
19. Brzezińska O, Łukasik Z, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Osteoporosis Development and Treatment—A Literature Review. *Nutrients.* 10 de agosto de 2020;12(8):2394.
20. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *J Bone Miner Res.* 1 de noviembre de 2015;30(11):1945-55.
21. Kim YA, Kim KM, Lim S, Choi SH, Moon JH, Kim JH, et al. Favorable effect of dietary vitamin C on bone mineral density in postmenopausal women (KNHANES IV, 2009): discrepancies regarding skeletal sites, age, and vitamin D status. *Osteoporos Int.* septiembre de 2015;26(9):2329-37.