



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICOFARMACOBIOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL CALCIO DURANTE EL
CRECIMIENTO: MODELO DE GOMPERTZ”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUIMÍCOFARMACOBIOLOGÍA

PRESENTADA POR:

p.Q.F.B. PAULO SERGIO FLORES GARCÍA.

ASESORES DE TESIS:

M.C. Gabino Estévez Delgado.

D.C. María Guadalupe Ruiz Vega.

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO.

ENERO 2010.



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.



A mi madre, por su infinito apoyo y por su eterna paciencia.
A mi padre, por que a él le debo todo lo que fui, todo lo que soy;
y sin duda, todo lo que seré.



AGRADECIMIENTOS

Al Maestro Gabino, por tanto apoyo, tanta paciencia y tantas enseñanzas.

A la Doctora Guadalupe Ruiz Vega, quién fue parte fundamental de este trabajo.

A Elisa, por su participación exhaustiva, por todo lo que le he aprendido y por aceptar ser la revisora.

Al D. C. Héctor Urquiza Marín y a la M.C. Lorena Cabrera Navarro, por sus aportaciones y por aceptar ser los revisores.

A la Q.F.B Lilian, al aceptar ser la revisora suplente y por aportar a este trabajo.

A los profesores que de alguna forma intervinieron en mi formación y desarrollo profesional.

A Ariadna, por estar conmigo en los buenos tiempos y en los malos momentos.

A mis compañeros, con los que aprendí y disfrute durante todo este tiempo.

A mis familiares, que de algún modo me apoyaron y ayudaron a seguir adelante.



ÍNDICE

Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Resumen	1
Capítulo I Introducción	2
1.1 Modelos animales: Calcio y crecimiento	3
1.2 Planteamiento de la hipótesis	4
1.3 Variables	4
1.3.1 Variables dependientes	4
1.3.2 Variables independientes	4
1.4 Objetivos	4
1.4.1 Objetivo general	4
1.4.2 Objetivos específicos	5
1.5 Delimitación del tema	5
Capítulo II Antecedentes y marco referencial	6
2.1 Antecedentes históricos	7
2.2 Homeopatía	7
2.3 El Hueso	8
2.3.1 Resistencia del hueso	8
2.3.2 Calcificación ósea	9
2.3.3 Células implicadas en la formación y resorción óseas	9
2.4 Ión Calcio	10
2.4.1 Contenido de Calcio en el organismo	10
2.5 Homeostasis del Calcio	12
2.5.1 Vías homeostáticas	12
2.5.2 Mecanismos de la homeostasis	13
2.6 Regulación del Calcio	13
2.7 Vitamina D	15
2.8 Algunas enfermedades relacionadas con el Calcio	17
2.8.1 Osteoporosis	18
2.8.2 Osteomalacia y raquitismo	19
2.8.3 Enfermedad de Paget	20
2.9 Factor de crecimiento	21
2.9.1 Modelo polinomial de Gompertz	23
Capítulo III Material y método	28
3.1 Método de investigación	29
3.2 Materiales y equipo	29
3.2.1 Reactivos	29
3.2.2 Equipo	29



3.2.3 Animales	29
3.3 Descripción del principio de medición y técnica	32
3.3.1 Procedimiento Experimental.	32
3.3.2 Análisis de las muestras	32
3.3.3. Principio del método	33
3.3.3.1 Reactivos incluidos en el kit	33
3.3.3.2 Preparación de los reactivos	34
Capítulo IV Resultados y su análisis	37
4.1 Comprobación de la eficacia del control homeostático del metabolismo del Calcio	38
4.2 Comprobación del modelo de Gompertz	39
4.3 Posible efecto de las soluciones ultradiluidas	45
Capítulo V Discusión y conclusiones	46
5.1 Discusión	47
5.2 Conclusiones	48
5.3 Trabajo a futuro	49
Glosario	51
Referencias bibliográficas	53



RESUMEN

La Homeopatía consiste en administrar sustancias en dosis infinitesimales y que, en un sujeto sano, producirán los mismos síntomas que la enfermedad tratada.

El Calcio es un elemento clave requerido para el mantenimiento y supervivencia de los organismos superiores. Es esencial para la vida, contribuye en muchos procesos fundamentales. Generalmente, los trastornos de la homeostasis mineral ósea se presentan con valores anormales de Calcio en sangre u orina.

Se estudiaron 8 grupos de ratas macho de cepa Wistar administradas con soluciones ultra-diluidas a diferentes concentraciones de fosfato de calcio, comparadas con un grupo control. Las concentraciones de calcio en suero se analizaron por medio de espectrofotometría midiendo la absorbancia de muestras de sangre. El muestreo se realizó una vez por semana; simultáneamente se registró el peso y el alimento consumido.

Para constatar la validación aleatoria de los datos, se recurrió a la utilización de la prueba de Rachas. También, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para afirmar que la distribución de los datos corresponde a la normalidad.

Una medida de crecimiento corporal animal común, que es relativamente barata y no altera al organismo a analizar, es el peso en determinadas edades.

El modelo de Gompertz es conocido así gracias a Benjamin Gompertz, lo propuso en su publicación "On the nature of the function expressive of the Law of human mortality". Ha sido muy utilizado, ya que da una buena descripción sobre la mortalidad humana. Realizamos un análisis de regresión lineal, que nos permitió observar que se presenta una mayor linealidad, con $r = 0,957$, para el grupo 2, Fosfato de Calcio + Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-60}$ M, efectivamente se observa una correspondencia lineal con respecto a la velocidad de respuesta, mismo que corresponde al modelo teórico descrito por el formalismo del modelo de Gompertz.

Observamos que el grupo 3 se encuentra por debajo de las curvas de las velocidades de los otros grupos que fueron estimulados, congruente con los resultados para el coeficiente de variación, lo que avala el tratamiento realizado, dado que el control nos permitió realizar la comparación con respecto al resto de los grupos.



CAPITULO I

INTRODUCCIÓN



1.1 MODELOS ANIMALES: CALCIO Y CRECIMIENTO

En el caso de los animales, el crecimiento corporal es función de la alimentación, de las condiciones ambientales, del estado sanitario y de las características inherentes a la especie, sexo, edad y peso corporal. El aumento de peso es el principal parámetro que define la respuesta al crecimiento productivo; y en la medida en que el sistema de producción limita esta respuesta, aparecen diferencias mayores entre sexos. De un análisis del crecimiento corporal es posible identificar inconvenientes de manejo en el sistema de cría y producción, así como realizar mejoras en el mismo. Se han desarrollado numerosas técnicas de análisis, las cuales implican el ajuste de curvas, para analizar el crecimiento de los diferentes sistemas biológicos [1,2]. La mayoría de las curvas de crecimiento y desarrollo son sigmoideas y la elección del modelo apropiado se reflejará por el ajuste entre los valores observados y los esperados, y por los parámetros del modelo, que deben tener significado biológico. Los modelos no lineales de crecimiento fueron utilizados para el análisis del crecimiento corporal en numerosas especies productivas [3].

Datos experimentales concernientes al crecimiento del cuerpo sobre raciones bajas de Calcio son de particular interés por la importancia económica de ganancias en el peso del cuerpo de animales de granja [4].

El presente estudio tiene como objetivo analizar el efecto de la ingesta de suplementos de Calcio a diferentes concentraciones, mediante el modelo de Gompertz se realizó un estudio de variación del peso con respecto a la edad, en ratas macho durante un periodo de su etapa temprana de crecimiento.



1.2 HIPÓTESIS

El crecimiento corporal de las ratas esta directamente relacionado con la ingesta de Calcio.

1.3 VARIABLES

1.3.1 VARIABLES DEPENDIENTES

- * Cepa de los animales
- * Edad de los animales
- * Sexo de los animales
- * Peso de los animales
- * Manipulación de los animales
- * Tiempo
- * Alimento
- * Agua
- * Reactivos
- * Equipo
- * Analista

1.3.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- * Condiciones ambientales
- * Normatividad

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer una curva dosis-respuesta en el caso de varias soluciones ultradiluidas (10^{-12} M - 10^{-60} M) de Fosfato de Calcio.



1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- * Encontrar los parámetros de rastreo.
- * Determinar los parámetros a considerar para la determinación de las curvas.
- * Determinar la concentración de Calcio en plasma sanguíneo.
- * Comprobar la validez del modelo de Gompertz en el caso de crecimiento de masa corporal.

1.5 DELIMITACIÓN DEL TEMA

El alcance de este trabajo se limita a medir las concentraciones de Calcio encontradas en la circulación sanguínea en ratas macho de la cepa Wistar de 6 semanas de edad por un periodo de 5 semanas.

Como se observó con anterioridad, la principal razón para la elaboración de este trabajo, es la inquietud por conocer el funcionamiento de los medicamentos homeopáticos, ya que así se le conoce a la administración de diferentes agentes en dosis extremadamente bajas, o como nosotros le llamaremos, ultradiluidas; además de monitorear un determinado número de animales para encontrar la relación que pueda existir entre la alimentación y el aumento de peso para poder ajustarlo a una curva, como lo describe el modelo polinomial de Gompertz.

A través de este capítulo también se dio a conocer tanto la hipótesis formulada, como los objetivos principales del estudio y las variables que intervienen.

A continuación abordaremos algunos temas que consideramos de gran interés para adentrarnos de lleno en la investigación y comprenderla en una mayor medida.



CAPITULO II

ANTECEDENTES Y MARCO REFERENCIAL



2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Nuestro interés en dosis extremadamente bajas tiene como origen un fenómeno denominado Hormesis (del griego *hormaein* -estimular-, del prefijo *horm* deviene hormona), que fue definida como la respuesta bifásica en que ciertos agentes químicos y físicos afectan a los seres vivos: dosis bajas provocan efectos «favorables», dosis altas provocan efectos «adversos». El concepto evoluciona desde la toxicología, Paracelso (1493-1541), expresó que la toxicidad de cualquier sustancia dependía de la dosis, y notó que varias sustancias tóxicas podían ser beneficiosas en pequeñas cantidades. En 1887, el farmacéutico alemán Hugo Schulz demostró que bajas dosis de sustancias con reconocidos efectos tóxicos estimulaban el metabolismo de la levadura; su extensión a otros modelos biológicos se conoció como Ley de Arndt-Schulz y fue aceptada como una regla general de la toxicología química.

2.2 HOMEOPATÍA

La Homeopatía es una medicina reciente integrada dentro de la corriente de ciencias médicas y humanas que llamamos medicina holística. [5]

Es un sistema terapéutico, el cual consiste en administrar sustancias en dosis infinitesimales y que, en un sujeto sano, producirán los mismos síntomas que la enfermedad que vamos a tratar, lo cual es llamado principio “similia”. Cada tratamiento necesita una “individualización”. La Homeopatía consiste en buscar los puntos de contacto entre los síntomas que experimentalmente produce un remedio y los síntomas que presenta el enfermo. [5]

Las diluciones altas o ultradiluciones hacen referencia a preparaciones de sustancias biológicamente activas con una molaridad extremadamente baja, que frecuentemente se encuentran por arriba del número de Avogadro. En los medicamentos homeopáticos, las ultradiluciones se preparan a través de varias diluciones en serie con posterior agitación,



este proceso es llamado potenciación o dinamización. Es por esto, que los preparados de soluciones ultradiluidas también son llamados sistemas dinamizados. [6]

En los años 80's surgió un nuevo movimiento dentro del universo de la Homeopatía. Varios investigadores europeos llevaron a cabo estudios experimentales con un alto rigor metodológico para demostrar el principio llamado "similia" y los efectos de las soluciones ultradiluidas, los cuáles son los pilares de la doctrina homeopática. [6]

2.3 EL HUESO

El hueso está formado por una matriz orgánica que se fortalece por depósitos de Calcio. Ésta se compone de un 90% a 95% de fibras de colágeno y el resto es un medio gelatinoso llamado sustancia fundamental. Las fibras le dan al hueso su resistencia a la tensión. La sustancia fundamental está formada por líquido extracelular y proteoglicanos [7].

La principal sal cristalina que se deposita en la matriz orgánica del hueso es la hidroxiapatita y su fórmula es: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. [7]

2.3.1 RESISTENCIA DEL HUESO

Las fibras de colágeno del hueso están compuestas por segmentos que se repiten cada 640 Å en toda su longitud; los cristales de la hidroxiapatita se encuentran sobre cada segmento de las fibras, ligados a ellas. Este enlace evita que los cristales y las fibras se deslicen de su posición, lo que ayuda para dar resistencia al hueso. Además, los segmentos de las fibras se superponen entre sí, ocasionando que los cristales también lo hagan, como ladrillos en una pared. Las fibras colágenas óseas tienen gran resistencia a la tensión y las sales de Calcio presentan resistencia a la compresión [7].



La pérdida mineral o de la matriz orgánica del hueso afecta sus propiedades mecánicas. La desmineralización total ósea deja un armazón de colágeno flexible, y la pérdida de la matriz orgánica deja un hueso con forma original, pero muy frágil [8].

2.3.2 CALCIFICACIÓN ÓSEA

La primera parte de la formación de hueso es la secreción de monómeros de colágeno y sustancia fundamental por los osteoblastos. Los monómeros de colágeno se polimerizan y forman las fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en un material parecido al cartílago, pero que en él precipitan sales de Calcio fácilmente, llamado osteoide. Al formarse éste material, algunos osteoblastos quedan atrapados en él, y entran en una fase de reposo y son llamados osteocitos. Días después de la formación del osteoide, precipitan las sales de Calcio sobre las superficies de las fibras de colágeno, que rápidamente se multiplican y crecen para formar el producto final, los cristales de hidroxiapatita [7].

2.3.3 CÉLULAS IMPLICADAS EN LA FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEAS

Osteoblastos: están en la superficie del hueso y realizan la síntesis del osteoide. Poseen un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi abundante. El osteoide producido se segrega en el espacio adyacente al hueso, después se mineraliza y los osteoblastos quedan rodeados. A medida que se engloban los osteoblastos, pierden capacidad de formar hueso y se vuelven quiescentes. Entonces se denominan osteocitos [8].

En todo el hueso vivo existe un pequeño porcentaje de actividad osteoblástica, así que, por lo menos algo de hueso nuevo se está formando continuamente [7].

Una fractura de hueso, activa todos los osteoblastos periósticos e intraóseos. También se forman nuevos osteoblastos a partir de las células osteoprogenitoras, que son células madre óseas localizadas en el tejido que reviste el hueso, denominada “membrana ósea” [7].



Osteoclastos: son los responsables de la resorción del hueso. Son células grandes, multinucleadas, que se encuentran en la superficie ósea. Promueven la resorción ósea secretando ácido y enzimas proteolíticas en el espacio adyacente a la superficie del hueso. La resorción se lleva a cabo en dos pasos; primero, los osteoclastos crean un ambiente ácido que aumenta la solubilidad de la superficie mineral del hueso; y en segundo lugar, las enzimas proteolíticas degradan la matriz orgánica del hueso [8]. Los osteoclastos también están reabsorbiendo continuamente al hueso, disolviéndolo y liberando los productos hacia la sangre [7].

2.4 IÓN CALCIO

El Calcio es uno de los elementos clave requeridos para el mantenimiento y supervivencia de los organismos superiores [9]. Es esencial para la vida, contribuye con el potencial eléctrico de las membranas celulares y está envuelto en muchos procesos fundamentales, incluyendo síntesis de ADN, actividad enzimática, transducción de señales, excitabilidad neuronal, coagulación de la sangre, liberación de neurotransmisores, acoplamiento excitación-contracción de las células musculares, permeabilidad de membranas y comunicación intracelular [7,8,10].

La asociación del Calcio con proteínas plasmáticas depende del pH: si hay pH alcalino, tenemos mayor cantidad de Calcio ligado a ellas, mientras que con un pH ácido ocurre lo contrario [8]. En los vertebrados, el Calcio es también el mayor componente del hueso [10].

2.4.1 CONTENIDO DE CALCIO EN EL ORGANISMO

El contenido de Calcio corporal de un humano adulto está en el rango de 1200 g a 1500 g [8,9], de los cuales el 99 % aproximadamente está en los huesos [7-11]. El 1 % de Calcio que no es encontrado en el esqueleto está ampliamente distribuido en los tejidos y



fluidos y es de gran importancia fisiológica. En conjunto con otros elementos, el Calcio opera en casi todas las actividades de los órganos y tejidos [4,11].

Sin este pequeño porcentaje, los músculos no podrían ejercer su función, la sangre no coagularía y los nervios no transmitirían los mensajes correspondientes al resto del organismo [12]. Varios autores coinciden en que la concentración de Calcio normal total es entre 2,25-2,55 mmol/litro (9,0-10,2 mg/dl). El 50% se encuentra en forma ionizado, el 10% unido a las proteínas y el 40% es el Calcio no iónico como se muestra en la figura 1 [7,8,12].

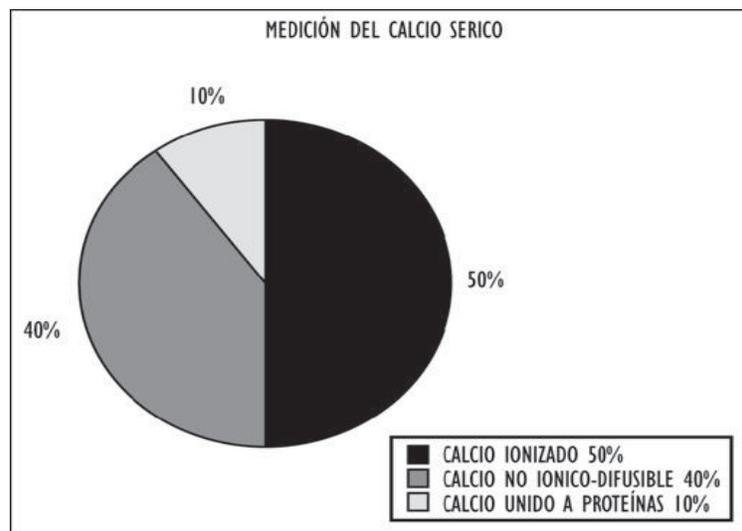


Fig. 1. Descripción de la concentración de Calcio normal total. Luna Ortiz Pastor, Serrano Valdés Xenia, Fernández Rivera Bernardo, Rojas Pérez Eduardo, “Homeostasis de Calcio y función cardiovascular: Implicaciones anestésicas”, *Rev. Mex. Anest.* Vol. 26-No.2, 2003.

El Calcio consumido en la dieta es el que proporciona el Calcio para los huesos. Además de cumplir una función estructural, los huesos también son el suministro de emergencia de Calcio. En el cuerpo en todo momento hay un proceso de destrucción y reconstitución de los huesos, a fin de que haya Calcio disponible para las demás funciones del organismo [7, 12].



Después de que el Calcio ha penetrado la piscina extracelular, este se encuentra en constante intercambio con el Calcio que ya esta presente en los fluidos intracelulares y extracelulares del cuerpo y en ciertos compartimientos del hueso y filtrado glomerular [9].

2.5 HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La homeostasis del ión Calcio es esencial en procesos biológicos, como: el automatismo cardiaco, el acoplamiento excitación-contracción en el miocardio y en el músculo liso y esquelético, sobre la coagulación de la sangre, la conducción neuronal, la transmisión sináptica, la secreción de hormonas y la división mitótica celular [13].

2.5.1 VÍAS HOMEOSTÁTICAS

La absorción de Calcio en el intestino es un punto importante en la regulación de su homeostasis. Una dieta promedio proporciona aproximadamente 1,000 mg/día de Calcio. Una dosis más grande que el doble de esta cantidad puede producir cálculos renales o calcificación de los tejidos blandos. Sólo aproximadamente un tercio del Calcio ingerido es absorbido en el aparato gastrointestinal; la otra parte es excretada. La captación de Calcio por el tubo digestivo varía con el estado fisiológico del individuo. El Calcio captado puede aumentar en los niños pequeños en crecimiento y/o en mujeres embarazadas o en lactancia, mientras que se reduce en los ancianos [8].

En el equilibrio general del Calcio, la captación neta del aparato gastrointestinal representa una carga diaria que deberá eliminarse al final. La principal vía de evacuación es por la orina, por lo que los riñones tienen un papel fundamental en la regulación de la homeostasis del Calcio. El Calcio excretado en la orina sólo representa el 1% del filtrado inicialmente por los riñones; el otro 99% es reabsorbido y devuelto al plasma. Así pues, ligeros cambios en la cantidad de Calcio reabsorbido por los riñones pueden tener un gran impacto en su homeostasis [8].



2.5.2 MECANISMOS DE LA HOMEOSTASIS

El Calcio es absorbido en el intestino delgado por difusión y transporte activo. El transporte activo es el mecanismo principal en el duodeno y el yeyuno, mientras que la difusión simple lo es en el íleon. Cuando la cantidad consumida de Calcio es alta, se saturan los procesos de transporte activo y la mayor proporción es captada en el íleon, debido a su mayor longitud. Cuando la ingesta de Calcio está disminuida, el gradiente de difusión es bajo, por lo que el transporte activo tiene mayor importancia [8].

Mediante una señal reguladora, los metabolitos de la vitamina D aumentan la absorción intestinal de Calcio. La vitamina D₃ hace que se incremente el número de proteínas fijadoras de Calcio de las células de la mucosa intestinal, logrando así que aumente la capacidad de las células para transportar el Calcio activamente [8].

La reabsorción del Calcio, que es del 99% es realizada en los túbulos proximal (60%) y distal (9%) y en el asa de Henle (30%).

2.6 REGULACIÓN DEL CALCIO

Es muy importante que las concentraciones de Calcio plasmático se mantengan dentro de un rango adecuado, para que se puedan llevar a cabo correctamente las funciones que desempeña este mineral [14]. La concentración de Calcio en el plasma, en el cual está presente como Calcio ionizado, está mantenida dinámicamente dentro de un rango estricto regulado a través de absorción intestinal de Calcio, excreción y reabsorción renal de Calcio, y almacenamiento y resorción de Calcio en el esqueleto [11].

La densidad mineral del hueso es mantenida a través de un delicado balance entre formación y resorción de hueso [15]. El flujo del Calcio tanto desde, como hacia el hueso puede llegar a ser hasta de 500 mg/día [8].



Un factor regulatorio clave de formación y resorción ósea es la concentración de Calcio circulante en plasma [15]. Muchas hormonas, como el cortisol, la paratiroidea y la calcitonina modulan el intercambio óseo [16].

La mayor parte del Calcio que se encuentra en el hueso, está como hueso maduro mineralizado duro, no disponible para un intercambio rápido, pero que mediante mecanismos hormonales puede movilizarse hacia el plasma. El 1% del Calcio del hueso aproximadamente, está en equilibrio químico simple con el plasmático. Ésta fuente rápidamente intercambiable esta en la superficie del hueso recién formado. Cualquier cambio en el Calcio del plasma o del líquido extracelular provoca que el Calcio se desvíe hacia adentro o hacia afuera del hueso mineralizado hasta que se llega a un nuevo equilibrio [8].

Una de las acciones clásicas de la hormona paratiroidea es la elevación del Calcio en sangre [17], entonces, cuando la concentración plasmática de Calcio disminuye, la glándula paratiroides es estimulada y produce la hormona paratiroidea que se une a los osteoblastos del hueso y a las nefronas del riñón [14].

En el riñón, la hormona estimula la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa, propiciándose la formación de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3. Ésta vitamina incrementa la absorción de Calcio desde el intestino delgado hacia la sangre y moviliza el Calcio desde el hueso hacia la circulación sanguínea cuando está presente la hormona paratiroidea unida a los osteoblastos. Esto es para elevar la concentración de dichos minerales en el plasma. Y cuando las concentraciones plasmáticas de Calcio son muy elevadas, la glándula tiroidea secreta la hormona calcitonina que se une a los osteoblastos para evitar la movilización del Calcio, causando que disminuyan los niveles del mineral en la sangre [14].



2.7 VITAMINA D

La vitamina D es muy importante para nuestros huesos y para diversas funciones del organismo [14]. En los años 50 fue reconocido que la vitamina D actúa directamente sobre el intestino para estimular la absorción de Calcio [18]. La vitamina D, también llamada calciferol, es un conjunto de sustancias liposolubles que son sintetizadas por el organismo. Esta síntesis se lleva a cabo a partir del 7-dehidrocolesterol (molécula intermediaria en la síntesis del colesterol), que es activado por la acción de los rayos solares [14].

El calciferol no se obtiene en la dieta, ya que en los alimentos encontramos sus precursores que pueden ser de origen animal o vegetal (7-dehidrocolesterol y ergosterol, respectivamente). Entre los alimentos que contienen esta vitamina está la sardina, atún, quesos, margarina, champiñones, huevo, pescado, leche, yogurt y suplementos alimenticios y multivitamínicos [11,14].

El 7-dehidrocolesterol, al estar en contacto con la luz UV se convierte en colecalciferol (vitamina D₃) y el ergosterol en ergocalciferol (vitamina D₂), como se observa en la figura 2 [11,14].

El colecalciferol es la materia prima de la cual se genera la hormona reguladora del Calcio, la 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃). [19,20]

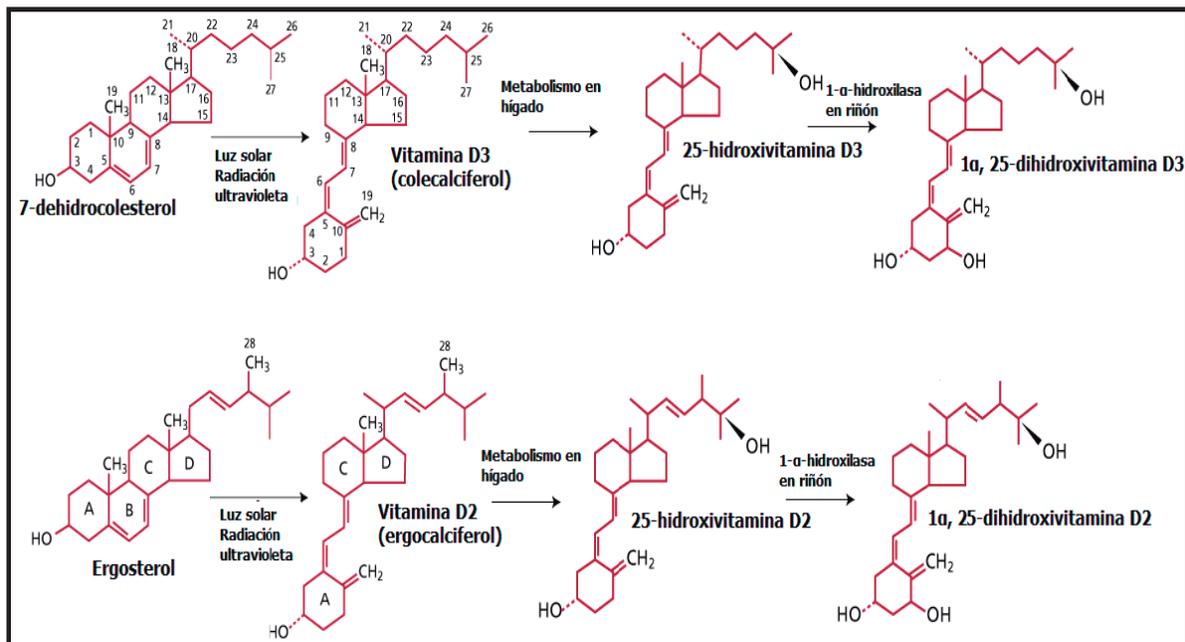


Fig. 2. Conversi3n de 7-dehidrocolesterol hasta 1 α ,25-dihidroxitamina D3 y Ergosterol hasta 1 α ,25-dihidroxitamina D2. Salazar Morales Alejandra, "Vitamina D3 y sus acciones sobre las c3lulas T del sistema inmune", *inf3rmate*, a1o 2, No. 11, 2007.

Se piensa que el compuesto intermedio, la 25-hidroxitamina D3 (25(OH)D3), es un metabolito inactivo cuya concentraci3n refleja la nutrici3n de calciferol. En los humanos la 25(OH)D3 puede incrementar la absorpci3n de Calcio en la ausencia de los correspondientes cambios s3ricos de 1 α ,25(OH)₂D3. La absorpci3n intestinal del Calcio concuerda mas cercanamente con los niveles en suero de 25(OH)D3 que de 1 α ,25(OH)₂D3. [19]

El ri13n es la gl3ndula endocrina central que produce en cantidades reguladas los metabolitos clave. Otra clave importante en el sistema endocrino de la vitamina D es la presencia de receptores para 1 α ,25(OH)₂D3 en tejidos blanco. Estos receptores han sido localizados en el intestino, el ri13n y el hueso, los tres 3rganos blanco cl3sicos de la acci3n de la vitamina D [9].



La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es muy importante para los procesos que se llevan a cabo en nuestro cuerpo, desde ayudar a mantener las concentraciones normales de Calcio en sangre hasta participar en mecanismos de defensa del organismo [14].

En la tabla que se muestra a continuación se pueden observar los diferentes nombres que se pueden encontrar de la vitamina D y de sus metabolitos [21].

Nombre químico y genérico	Abreviatura
Vitamina D3; colecalciferol	D3
Vitamina D2; ergocalciferol	D2
25-Hidroxitamina D3: calciferol	25(OH)D3
1 α ,25-Dihidroxitamina D3; calcitriol	1 α ,25(OH) $_2$ D3
24,25-Dihidroxitamina D3; secalciferol	24,25(OH) $_2$ D3
Dihidrotaquisterol	DHT
Calcipotrieno (calcipotriol)	-----
1 α Hidroxivitamina D2; doxercalciferol	1 α (OH)D2
19-nor-1 α ,25-Dihidroxitamina D2; paracalcitol	19-nor-1 α ,25(OH)D2

Tabla 1. Vitamina D y sus metabolitos y análogos clínicamente disponibles. Bertram G. Katzung, 2005. Farmacología básica y clínica. 9na edición. El manual moderno.

2.8 ALGUNAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CALCIO

Generalmente, los trastornos de la homeostasis mineral ósea se pueden presentar con valores anormales de Calcio en el torrente sanguíneo o en la orina, acompañados a menudo de cifras anormales de fosfato en la sangre. Estas anomalías en las concentraciones por sí solas pueden ocasionar síntomas que requieran tratamiento inmediato. Con mayor frecuencia sirven como dato de algún trastorno subyacente en los reguladores hormonales, respuesta de los tejidos blanco o un mal uso de fármacos[21].



Como los huesos y los riñones cumplen con una función central en la homeostasis mineral ósea, los padecimientos que alteran a ésta suelen afectar secundariamente a cualquiera de tales órganos o a ambos a la vez. Los efectos sobre los huesos pueden originar enfermedades como la osteoporosis, la osteomalacia o la osteítis fibrosa. Los riñones son afectados cuando el producto Calcio-fosfato-tiempo en el suero excede el punto en el cual se presenta calcificación ectópica, o cuando el producto Calcio-oxalato-oxalato en la orina excede la saturación, lo que puede ocasionar nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Entre los primeros indicadores sutiles de ésta afección renal están la poliuria, la nicturia y la hipostenuria [21].

La cantidad normal de Calcio en el líquido extracelular es de un gramo; hay ocasiones en que la concentración de Calcio que se absorbe o se pierde de éstos líquidos llega hasta los 0,3 gramos, ya sea por diarrea o por ingerir grandes cantidades del mineral. Ésta adición o sustracción del Calcio a una cantidad tan pequeña que hay en el líquido extracelular puede llegar a provocar una hiper o hipocalcemia grave [7].

2.8.1 OSTEOPOROSIS

Siendo los ancianos las personas más propensas a sufrir ésta enfermedad y tomando en cuenta que la edad promedio de la población va en aumento, la osteoporosis se ha convertido en un importante problema sanitario. Ésta afección implica la pérdida de mineral y de matriz orgánica, llevando también a una disminución de la masa ósea total[8].

La osteoporosis esta asociada tanto en hombres como en mujeres de edad avanzada y no hay una causa específica definida. Las mujeres son más propensas a desarrollarla por varias razones. La diferencia principal, en cuanto a contenido mineral se da en la pubertad, donde los hombres empiezan a adquirir mineral óseo a una velocidad mas alta, donde el máximo de masa ósea, que se encuentra entre los 30 y los 40 años, puede alcanzar un 20% mas que las mujeres; además de que alrededor de los 50 años las mujeres pierden mas mineral debido a la disminución de la secreción de estrógenos en la menopausia [8].



Las causas comúnmente encontradas de la osteoporosis son:

- 1.- Falta de estrés físico en los huesos;
- 2.- Una mala nutrición;
- 3.- Deficiencia de vitamina C;
- 4.- Disminución de la secreción de estrógenos en la postmenopausia;
- 5.- Una edad avanzada y
- 6.- El síndrome de Cushing [7].

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para prevenir la osteoporosis, que se publicó en el año 2003, propone una ingesta mínima de Calcio de 400 mg a 500 mg por día para individuos que viven en países con una alta incidencia de fracturas y que tienen 50 años de edad o más [20].

2.8.2 OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

La osteomalacia y el raquitismo son enfermedades que se caracterizan por que en la nueva matriz ósea se presenta una mineralización inadecuada, generando que la relación entre el mineral óseo y la matriz se reduzca. Como consecuencia, los huesos presentan menor resistencia y sufren distorsiones por la carga mecánica [8].

La primera causa de estas enfermedades es una deficiencia en la actividad de la vitamina D [8].

El raquitismo es una enfermedad que principalmente afecta a los niños. Es producido por el déficit de Calcio o fosfato en el líquido extracelular, provocado por el déficit de vitamina D. Si los niños se exponen adecuadamente a la luz solar se activa el 7-dehidrocolesterol por acción de los rayos ultravioleta y se forma la vitamina D₃, que promueve la absorción del Calcio y el fosfato en el intestino, evitando así esta afección [7].



Los niños que pasan todo el invierno dentro de sus casas no adquieren la cantidad suficiente de vitamina D si no se les da un tratamiento suplementario en la dieta, haciéndolos más propensos a desarrollar esta enfermedad. El raquitismo se produce especialmente en la primavera, ya que, la vitamina D formada durante el verano anterior se encuentra almacenada en el hígado y está disponible para ser utilizada en los primeros meses del invierno [7].

La osteomalacia, al igual que el raquitismo, es provocada por un déficit de vitamina D o de Calcio, solo que se presenta en los adultos [7].

Raramente los adultos normales tienen un déficit grave de vitamina D o Calcio en la dieta, porque no los necesitan en grandes cantidades para el crecimiento de los huesos. Pero a veces sí son producidos estos déficits como consecuencia de la esteatorrea, ya que en esta afección la vitamina D y el Calcio se pierden por las heces. Es en estas condiciones, con absorción escasa de Calcio y de fosfato, que se produce la osteomalacia [7].

2.8.3 ENFERMEDAD DE PAGET

Es una enfermedad ósea caracterizada por una formación y resorción óseas desordenadas. Aunque la causa aún no ha sido aclarada, se cree que influyen factores genéticos y ambientales, también es probable que pueda participar un virus lento. Esta enfermedad afecta al 3% aproximadamente de las personas mayores de 40 años. Cuando se toman radiografías de los huesos afectados, constantemente se observa un aumento en la densidad, pero por su estructura anormal son más frágiles de lo normal. Los pacientes con esta enfermedad generalmente presentan dolor intenso y hasta deformaciones que los invalidan con complicaciones neurológicas. En este caso, el objetivo de la terapéutica es disminuir el dolor óseo y prevenir problemas como las deformaciones, problemas auditivos, insuficiencia cardíaca e hipercalcemia. Algunas de las medidas terapéuticas son la calcitonina de salmón y los bifosfonatos [8,21].



2.9 FACTOR DE CRECIMIENTO

Una de las medidas de crecimiento corporal animal más comunes, que puede ser relativamente barata y que no altera al organismo bajo análisis, es el peso en determinadas edades [2].

Debido a que durante el crecimiento se genera una gran cantidad de datos, puede haber dificultades en su interpretación, es por esto que al utilizar modelos adecuados se logra resumirlos en pocos parámetros [22].

En cualquiera de sus aspectos, la naturaleza del crecimiento lo hace un candidato idóneo para métodos matemáticos de descripción y análisis; esto es especialmente adecuado en curvas de crecimiento individual [1].

Se han realizado variados intentos para representar la curva de crecimiento por funciones matemáticas. La complejidad de su forma ha hecho inevitable variados acercamientos y, recientemente, la atención ha sido concentrada en partes de la curva en vez de la totalidad. Algunas veces dos o tres funciones han sido combinadas para cubrir la curva completa [1].

Han sido utilizados modelos lineales, principalmente polinomiales de alto-orden y también funciones suaves, pero éstas tienen el problema de parámetros de grandes números sin un significado claro. Se han hecho intentos recientemente por sumación lineal de dos o tres funciones logísticas para desarrollar funciones no-lineales específicas para cubrir todas las edades. Uno de éstos sufrió con ajustes considerablemente pobres en las partes particulares de la curva del crecimiento; hubo otro que resultó mejor, pero contuvo un número grande de parámetros [1].



Mediante el análisis del crecimiento corporal pueden detectarse inconvenientes en el manejo del sistema de producción y así mismo se pueden hacer inferencias sobre las mejoras que se pueden realizar [23].

El crecimiento corporal animal está en función de su alimentación, de las condiciones ambientales, del estado de sanidad y de las características inherentes a la especie, edad, sexo y peso corporal. El principal parámetro que puede definir la respuesta productiva es el aumento de peso [23].

Las curvas de crecimiento nos permiten ver una relación entre la edad del animal o planta y su propio impulso para crecer y madurar corporalmente y el ambiente en el que se expresan estos impulsos. Así pues, si se asocian estas estimaciones a las características de producción se generan datos que dejan saber las exigencias del animal o planta [22].

Para la descripción de la curva de crecimiento en diferentes especies y razas, se han visto adecuados los modelos matemáticos no-lineales, que se desarrollaron empíricamente para relacionar peso y edad [2].

Para analizar el crecimiento de diferentes sistemas biológicos se han desarrollado varias técnicas que involucran el ajuste de curvas. Han sido utilizados modelos como el ajuste de distribuciones normales y Gamma, el modelo generalizado de Richards, Brody, Von Bertalanffy, Verhulst-pearl, Weibull, logística y Gompertz [2,22-29]. También suele agregarse la función monomolecular, que es distinguida por que no tiene inflexión, siendo decreciente la velocidad en todo su dominio [29]. Describir y predecir el crecimiento de los animales o plantas, es el principal objetivo del ajuste de curvas, además de lograr hacer inferencias con base en las interpretaciones de los parámetros de estas curvas [2].

El modelo de crecimiento de Von Bertalanffy se ha utilizado para calcular el crecimiento en peso de algunos organismos en la pesca y para explicar el desarrollo de carpinchos; el modelo logístico para el crecimientos de bufalinos y de algunos frutos; el



modelo de Brody describió adecuadamente el crecimiento de bovinos; el ajuste a distribuciones normales y Gamma y el modelo de Richards describen el proceso de germinación de plantas; el modelo de Gompertz ha sido usado en el crecimiento del vacuno, para describir el crecimiento longitudinal en niños, en la evaluación del crecimiento de pollos jóvenes, pavos, cerdos y patos; y para describir el crecimiento corporal de chinchillas [2,22-27,29].

En tecnología de los alimentos también son de gran utilidad los modelos matemáticos, porque con ellos se puede analizar cuantitativamente el comportamiento microbiano en un ambiente o sistema [30].

El modelado matemático generalmente se realiza considerando condiciones constantes para determinar valores de los parámetros cinéticos del crecimiento. Pero como ya es sabido, algunas condiciones como el pH, la composición de la atmosfera gaseosa o la temperatura no permanecen en estado constante durante el almacenamiento de los alimentos. Es por esto que ahora el modelado matemático se enfoca en obtener modelos que puedan predecir la seguridad o la vida útil de los alimentos en condiciones cambiantes. Una técnica para obtener este tipo de modelos es combinar modelos primarios como el logístico, o el de Gompertz con modelos secundarios, como la función exponencial [30].

2.9.1 MODELO POLINOMIAL DE GOMPERTZ

El modelo de Gompertz es conocido así gracias a Benjamin Gompertz que lo propuso en 1825 en su publicación "On the nature of the function expressive of the Law of human mortality". Ha sido uno de los modelos matemáticos mas utilizados, ya que brinda una descripción relativamente buena sobre la mortalidad humana en edades adultas. Este modelo describe el tanto instantáneo de mortalidad como una función que crece exponencialmente con la edad. [31]



El modelado paramétrico del crecimiento humano hace posible resumir el complejo patrón del crecimiento en un número razonable de parámetros y ofrece numerosas ventajas analíticas. Por eso el campo del modelado del crecimiento atrajo tanto la atención, y muchos modelos que describen el crecimiento humano sobre un segmento específico de la edad o sobre toda la vida fueron desarrollados y aplicados para la descripción y análisis de los datos del crecimiento [32].

Sin embargo, un factor limitante en la selección de la familia paramétrica siempre fue el de encontrar un software que permita ajustarlo a un modelo. A veces un modelo con un fundamento sencillo no se usaba mucho debido a que no había la facilidad de ajustar el modelo a los datos del crecimiento [32].

Ese fue el caso con el modelo polinomial Gompertz, un modelo que da forma al logaritmo de la razón de crecimiento relativo por un polinomio de grado específico K . El modelo de 3er grado fue descrito y ajustado utilizando una aproximación estocástica para datos de talla preadolescente. Aunque el modelo proporciona un buen ajuste para datos de crecimiento individual y percentiles de crecimiento, no ha llegado a tener un amplio desarrollo y no ha sido estudiado a fondo. La razón para esto es que la expresión para la función de crecimiento polinomial Gompertz contiene una integral, lo cual complica el ajustamiento del modelo [32].



De la ecuación, con $y_0(x)$ la solución inicial,

$$\int r(x)dx = \int_{y_0(x)}^{y(x)} d \ln y \quad (1)$$

Nosotros evaluamos

$$\ln y \Big|_{y_0}^{y(x)} = \int r(x)dx \quad (2)$$

Al evaluar la integral

$$\ln \frac{y(x)}{y_0} = \int r(x)dx \quad (3)$$

Por lo que despejando el logaritmo tendremos una solución para $y(x)$ donde y_0 es una condición inicial

$$y(x) = y_0 e^{\int r(x)dx} \quad (4)$$

Como

$$r(x) = \frac{d \ln y(x)}{dx} \quad (5)$$

Además, suponiendo que: $\ln y(x) = \sum b_i x^i$, donde los b_i son constantes para la serie

Por otro lado, recordemos que la solución diferencial de acuerdo a la ecuación (5) presenta una solución exponencial dada como

$$y(x) = \exp(\sum b_i x^i) \quad (6)$$

La ecuación (4), finalmente, nos lleva a la solución

$$y(x) = y_0 e^{\int \exp(\sum b_i x^i) dx} \quad (7)$$

Por lo que la razón de crecimiento (5) puede expresarse como

$$r(x) = \frac{d}{dx} \ln r(x) = \frac{1}{r(x)} \frac{dr(x)}{dx} \quad (8)$$



Es común, interpretar la expresión para la función de crecimiento polinomial Gompertz de grado K como:

$$y(x) = A_0 \exp \left[\int_0^x \exp \left(\sum_{i=0}^k b_i x^i \right) dx \right] \quad (9)$$

Lo cual se reduce de suponer condición inicial $y_0 = 0$

La función ordinaria Gompertz es la polinomial Gompertz de 1er grado: el logaritmo de su razón de crecimiento relativo es una función lineal de tiempo. Este modelo fue aplicado recientemente a datos de peso individual, longitud y circunferencia de cabeza de infantes, también resultó indicado para describir el crecimiento fetal. La función de Gompertz con la adición de una constante fue ajustada a talla individual durante el ciclo de crecimiento adolescente [23, 29].

La función polinomial Gompertz proporciona un buen ajuste al complicado patrón del crecimiento humano. La velocidad del crecimiento humano es alta en el nacimiento, desacelera rápidamente en la infancia, declina un poco durante un largo período de crecimiento juvenil, sube de repente en la adolescencia y declina a cero mientras la curva del crecimiento se aproxima a la talla adulta final [29].

Acabamos de analizar una parte muy importante de este trabajo, como lo es todo lo relacionado con el ión Calcio, fisiológicamente hablando, desde el proceso de su obtención hasta lo más complejo, que es la formación y la remodelación de los huesos, estudiando también, lo que encontramos alrededor de este mineral, como la vitamina D y las afecciones que podemos encontrar cuando existe un funcionamiento anormal en lo relativo al Calcio.

Otro apartado que se enunció en este capítulo, es la parte medular del estudio, que consiste en el modelo polinomial de Gompertz y la relación existente entre éste y el factor de crecimiento en diferentes especies animales, lo cual sirve para predecir también el crecimiento humano.



En el capítulo siguiente nos enfocaremos a todo lo relacionado con la metodología del trabajo, los materiales y reactivos utilizados tanto para tratar a los animales, como para analizar las muestras obtenidas, además del equipo que se utilizó.



CAPITULO III

MATERIAL Y MÉTODO



3.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.

En este trabajo se utilizó el método inductivo, ya que mediante algunas particularidades pudimos llegar a resultados más generales.

3.2 MATERIALES Y EQUIPO.

3.2.1 Reactivos.

- Fosfato de Calcio ultra-diluido (10^{-12} M, 10^{-24} M, 10^{-36} M, 10^{-48} M y 10^{-60} M), Laboratorios Medicor®.
- Fosfato de Calcio, 36 %- 40 % de Ca, marca SIGMA® diluido en vehículo.
- Vehículo: Alcohol etílico al 87 %.
- Kit, método colorimétrico para el análisis cuantitativo *in vitro* de Calcio en suero, plasma y orina (O-cresoltaleína complexona sin desproteínización) marca Randox®.
- Anestésico, pentobarbital sódico, ANESTESAL®.

3.2.2 Equipo.

- Espectrofotómetro UV-Visible modelo Cary 5000, marca Varian. El certificado de calibración trazable al patrón nacional, mantenido por el CENAM, reporta una incertidumbre, U, igual a 0,0069 en la escala de absorbancia para las condiciones experimentales reportadas.
- Micro-centrifuga, modelo MICRO 7, marca Fisher Scientific.

3.2.3 Animales.

- Ratas macho de la cepa Wistar, de seis semanas de edad, se alimentaron *ad libitum* con Rodent Laboratory Chow 5001.



GRUPO	RATAS	TRATAMIENTO
1	12 (2)	Fosfato de Calcio= $2,98 \times 10^{-2}$ M
2	10 (1)	Fosfato de Calcio= $2,98 \times 10^{-2}$ M Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-60}$ M
3	8 (1)	Vehículo: Alcohol etílico al 87 %.
4	10 (1)	Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-12}$ M
5	9 (2)	Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-24}$ M
6	10 (2)	Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-36}$ M
7	5	Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-48}$ M
8	13	Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-60}$ M

Tabla 2. Grupos de animales y su respectivo tratamiento.

En la primera columna se muestra el número de grupo, en la segunda columna se indica el número de animales tratados y entre paréntesis los animales muertos en la última semana del protocolo, respectivamente. En la tercera columna el tratamiento administrado, *dosis grupo 1: 1 ml/rata/día; dosis grupo 2: 1 ml/rata/día de Fosfato de Calcio + 67 μ l/rata/día de fosfato de Calcio ultradiluido; dosis grupos 3 al 8: 67 μ l/rata/día. La administración fue por vía oral. Los animales se mantuvieron separados por grupos con agua y alimento *ad-libitum*.*



Fig. 3. Grupos de ratas macho de la cepa Wistar.

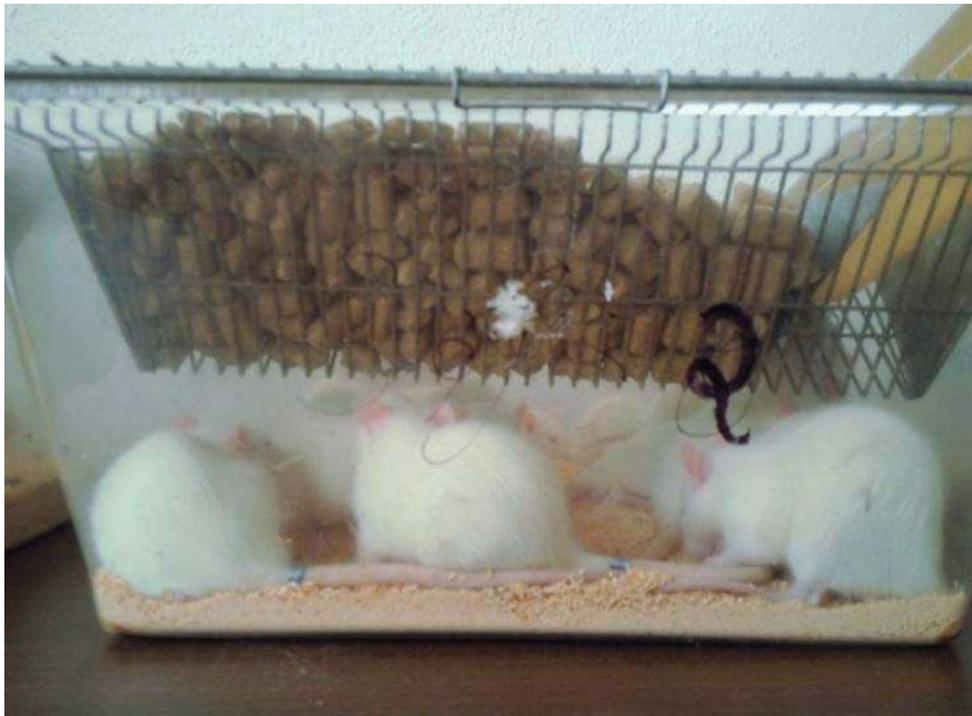


Fig. 4. Ratas alimentándose con alimento de la marca Rodent Laboratory Chow 5001.



3.3 DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO DE MEDICIÓN Y TÉCNICA.

3.3.1 Procedimiento Experimental.

La toma de muestra para cada lote inicia con el primer día de tratamiento ($t = 0$); las ratas fueron anestesiadas con Pentobarbital sódico vía intra-peritoneal (1 ml/2,5 kg de peso) y las muestras fueron tomadas por punción cardíaca y centrifugadas para obtener el suero.

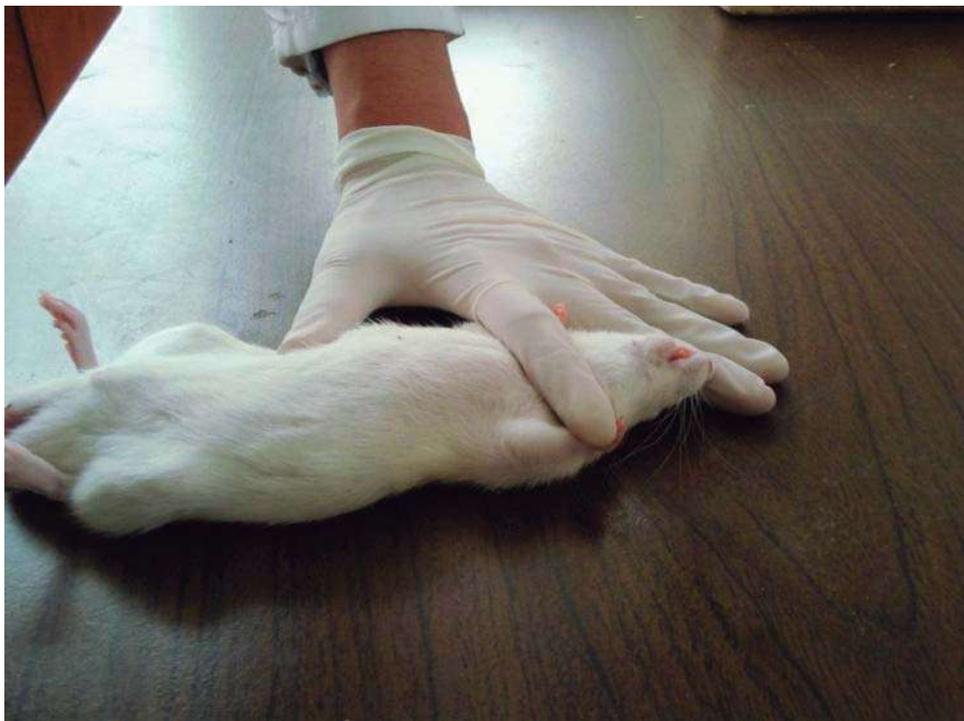


Fig. 5. Rata, mientras se sujeta para tomar la muestra de sangre por punción cardíaca.

3.3.2 Análisis de las muestras

Las concentraciones de Calcio se determinaron colorimétricamente; mediante el método O-cresolftaleína sin desproteinización, útil para la determinación de Calcio en diversas muestras tales como: suero, plasma heparinizado u orina.



3.3.3 Principio del método

Los iones Calcio forman un complejo violeta con la O-cresoftaleína complexona en medio alcalino. En este procedimiento se añade 8-hidroxiquinolina para fijar el magnesio, puesto que, de no hacerlo así provocaría interferencia.

Esta prueba es muy sensible por lo que se recomienda enjuagar los utensilios de cristal, antes de ser utilizados, con ácido clorhídrico diluido y luego con abundante agua destilada.

3.3.3.1 Reactivos incluidos en el kit

Componentes	Concentración de las soluciones
1. Patrón Calcio	2,5 mmol/l (10 mg/dl)
2. Tampón 2-amino-2-metil-propa-1-ol	3,5 mol/l pH 10,7
3. Cromógeno O-cresolftaleína complexona	0,16 mmol/l
8-hidroxiquinolina	6,89 mmol/l
Acido clorhídrico	60 mol/l
4. EDTA	150 mmol/l

Tabla 3.- Componentes y concentraciones incluidos en el kit.



3.3.3.2 Preparación de los reactivos

Pipetear en tubos de ensayo:

	Reactivo blanco	Patrón	Muestra (suero)
Muestra	---	---	25 μ l
Agua destilada	25 μ l	---	---
Solución 1	---	25 μ l	---
Solución 2	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Solución 3	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml

Tabla 4.- Mezclas y concentraciones para realizar las mediciones correspondientes.

Mezclar las soluciones, leer la absorbancia de la muestra y del patrón frente al reactivo blanco a 570 nm en el Espectrofotómetro UV-Visible modelo Cary 5000, marca Varian, en un tiempo entre los 5 y 50 minutos posteriores.

Se midieron los valores de absorbancia para cada muestra, realizando la medición tres veces para cada una, enseguida se promediaron para obtener un dato por cada animal.

Los resultados de las mediciones de absorbancia se registraron en una bitácora. Al término de las mediciones se promediaron los valores semanales de todos los animales.

Los datos que se obtuvieron de peso y alimento consumido, se registraron en una bitácora. Al término del experimento se promediaron los valores semanales de todos los animales.

Con el fin de constatar la validación aleatoria de los datos, se recurrió a la utilización de la prueba de Rachas.

Como se muestra en la tabla siguiente, con un $\alpha = 0,05$, en todos los grupos se satisface la hipótesis nula, la cual nos garantiza la aleatoriedad de los grupos.



Rata	Valor de prueba(a)				Casos < Valor de prueba				Casos >= Valor de prueba		Casos en total		Número de rachas				Z		Sig. asintót. (bilateral)	
G1R1p	3,883,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G5R1p	2,605,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R2p	3,936,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G5R2p	2,566,667	4	2	6	2	-1,237	,216					
G1R3p	3,845,000	2	4	6	2	-1,237	,216	G5R3p	2,715,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R4p	3,003,333	2	4	6	2	-1,237	,216	G5R4p	2,645,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R5p	3,286,000	2	3	5	2	-,982	,326	G5R5p	2,735,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R6p	3,005,000	2	4	6	2	-1,237	,216	G5R6p	2,558,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R7p	2,705,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G5R7p	2,711,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R8p	2,633,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G5R8p	2,081,667	4	2	6	2	-1,237	,216					
G1R9p	2,846,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G5R9p	2,305,000	4	2	6	2	-1,237	,216					
G1R10p	2,616,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G6R1p	2,669,167	3	3	6	2	-1,369	,171					
G1R11p	2,566,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G6R2p	2,638,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R1p	3,750,000	3	3	6	3	-,456	,648	G6R3p	2,625,000	4	2	6	2	-1,237	,216					
G2R2p	3,052,000	2	3	5	4	,109	,913	G6R4p	2,653,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R3p	3,250,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G6R5p	2,608,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R4p	2,860,000	4	2	6	3	-,177	,860	G6R6p	2,708,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R5p	2,906,667	2	4	6	2	-1,237	,216	G6R7p	2,631,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R6p	2,508,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G6R8p	2,660,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R7p	2,593,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G7R1p	2,420,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R8p	2,550,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G7R2p	2,583,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R9p	2,680,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G7R3p	2,618,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G2R10p	2,748,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G7R4p	2,481,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R1p	3,886,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G7R5p	1,971,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R2p	3,471,667	1	5	6	2	-,354	,724	G7R6p	2,373,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R3p	3,251,667	2	4	6	2	-1,237	,216	G7R7p	2,605,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R4p	3,335,000	2	4	6	2	-1,237	,216	G7R8p	2,101,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R5p	2,506,667	2	4	6	3	-,177	,860	G7R9p	2,423,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R6p	3,021,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R1p	2,175,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R7p	2,983,333	2	4	6	4	,000	1,000	G8R2p	2,211,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G3R8p	2,934,000	3	2	5	2	-,982	,326	G8R3p	2,200,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R1p	2,495,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R4p	2,241,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R2p	2,792,500	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R5p	2,356,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R3p	2,745,000	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R6p	2,311,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R4p	2,566,667	2	4	6	2	-1,237	,216	G8R7p	2,228,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R5p	2,648,000	2	3	5	2	-,982	,326	G8R8p	1,935,000	2	2	4	2	-,612	,540					
G4R6p	2,571,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R9p	2,191,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R7p	2,536,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R10p	2,470,000	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R8p	2,108,333	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R11p	2,176,667	3	3	6	2	-1,369	,171					
G4R9p	2,161,667	3	3	6	2	-1,369	,171	G8R12p	2,328,333	3	3	6	2	-1,369	,171					
								G8R13p	2,330,000	3	3	6	2	-1,369	,171					

Tabla 5.- Prueba de Rachas para los datos de peso inicial de cada rata.



Asimismo, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para afirmar que la distribución de los datos corresponde a la normalidad.

Rata	N	Parámetros normales(a,b)				Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)							
		Media		Desviación típica		Absoluta	Positiva	Negativa									
G1R1a	5	1,416,800	2,589,367	,473	,473	-,327	1,057	,214	G5R6a	5	1,514,000	2,731,163	,304	,220	-,304	,679	,746
G1R2a	5	1,416,800	2,589,367	,473	,473	-,327	1,057	,214	G5R7a	5	1,514,000	2,731,163	,304	,220	-,304	,679	,746
G1R3a	5	1,519,600	2,933,772	,231	,214	-,231	,516	,953	G5R8a	5	1,193,500	2,832,711	,336	,212	-,336	,752	,624
G1R4a	5	1,519,600	2,933,772	,231	,214	-,231	,516	,953	G5R9a	5	1,193,500	2,832,711	,336	,212	-,336	,752	,624
G1R5a	4	1,495,125	3,328,164	,302	,262	-,302	,604	,859	G6R1a	5	1,647,140	1,019,789	,214	,214	-,202	,479	,976
G1R6a	5	1,519,600	2,933,772	,231	,214	-,231	,516	,953	G6R2a	5	1,647,140	1,019,789	,214	,214	-,202	,479	,976
G2R1a	5	1,301,000	,00000(c)						G6R3a	5	1,647,140	1,019,789	,214	,214	-,202	,479	,976
G2R2a	4	1,301,000	,00000(c)						G6R4a	5	1,647,140	1,019,789	,214	,214	-,202	,479	,976
G2R3a	5	1,492,780	3,066,569	,246	,246	-,192	,550	,922	G6R5a	5	1,544,000	2,175,546	,202	,172	-,202	,451	,987
G2R4a	5	1,492,780	3,066,569	,246	,246	-,192	,550	,922	G6R6a	5	1,544,000	2,175,546	,202	,172	-,202	,451	,987
G3R1a	5	1,301,000	,00000(c)						G6R7a	5	1,544,000	2,175,546	,202	,172	-,202	,451	,987
G3R2a	5	1,301,000	,00000(c)						G6R8a	5	1,544,000	2,175,546	,202	,172	-,202	,451	,987
G3R3a	5	1,376,300	1,584,965	,188	,139	-,188	,421	,994	G7R1a	5	1,412,000	1,589,654	,171	,130	-,171	,382	,999
G3R4a	5	1,376,300	1,584,965	,188	,139	-,188	,421	,994	G7R2a	5	1,412,000	1,589,654	,171	,130	-,171	,382	,999
G3R5a	5	1,376,300	1,584,965	,188	,139	-,188	,421	,994	G7R3a	5	1,412,000	1,589,654	,171	,130	-,171	,382	,999
G3R6a	5	1,376,300	1,584,965	,188	,139	-,188	,421	,994	G7R4a	5	1,412,000	1,589,654	,171	,130	-,171	,382	,999
G3R7a	5	1,376,300	1,584,965	,188	,139	-,188	,421	,994	G7R5a	5	1,412,000	1,589,654	,171	,130	-,171	,382	,999
G3R8a	4	1,356,625	1,758,242	,179	,179	-,141	,358	1,00	G7R6a	5	1,467,000	3,174,366	,352	,232	-,352	,787	,566
G4R1a	5	1,644,920	2,351,700	,317	,220	-,317	,709	,696	G7R7a	5	1,467,000	3,174,366	,352	,232	-,352	,787	,566
G4R2a	5	1,644,920	2,351,700	,317	,220	-,317	,709	,696	G7R8a	5	1,467,000	3,174,366	,352	,232	-,352	,787	,566
G4R3a	5	1,533,200	1,867,115	,336	,189	-,336	,751	,626	G7R9a	5	1,467,000	3,174,366	,352	,232	-,352	,787	,566
G4R4a	5	1,533,200	1,867,115	,336	,189	-,336	,751	,626	G8R1a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G4R5a	4	1,511,500	2,081,882	,323	,185	-,323	,647	,797	G8R2a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G4R6a	5	1,533,200	1,867,115	,336	,189	-,336	,751	,626	G8R3a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G4R7a	5	1,533,200	1,867,115	,336	,189	-,336	,751	,626	G8R4a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G4R8a	5	1,256,000	1,904,403	,171	,148	-,171	,382	,999	G8R5a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G4R9a	5	1,256,000	1,904,403	,171	,148	-,171	,382	,999	G8R6a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G5R1a	5	1,558,080	933,150	,417	,248	-,417	,932	,350	G8R7a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G5R2a	5	1,558,080	933,150	,417	,248	-,417	,932	,350	G8R9a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G5R3a	5	1,558,080	933,150	,417	,248	-,417	,932	,350	G8R10a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G5R4a	5	1,558,080	933,150	,417	,248	-,417	,932	,350	G8R11a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
G5R5a	5	1,558,080	933,150	,417	,248	-,417	,932	,350	G8R12a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825
									G8R13a	5	1,370,400	1,760,917	,281	,209	-,281	,628	,825

Tabla 6.- Prueba de Kolmogorov-Smirnov para datos de alimento consumido de cada rata.



CAPITULO IV

RESULTADOS Y SU ANÁLISIS



Condiciones generales: para el análisis de los datos y evaluación de resultados se realizó una prueba de normalidad en la tabla de pesos, se descartaron los siguientes animales por encontrarse fuera del rango (MEDIA + 2SD):

1. GRUPO1 : RATAS 1, 2 Y 3
2. GRUPO2: RATA 1
3. GRUPO3: RATAS 1 Y 4

4.1 COMPROBACIÓN DE LA EFICACIA DEL CONTROL HOMEOSTÁTICO DEL METABOLISMO DEL CALCIO.

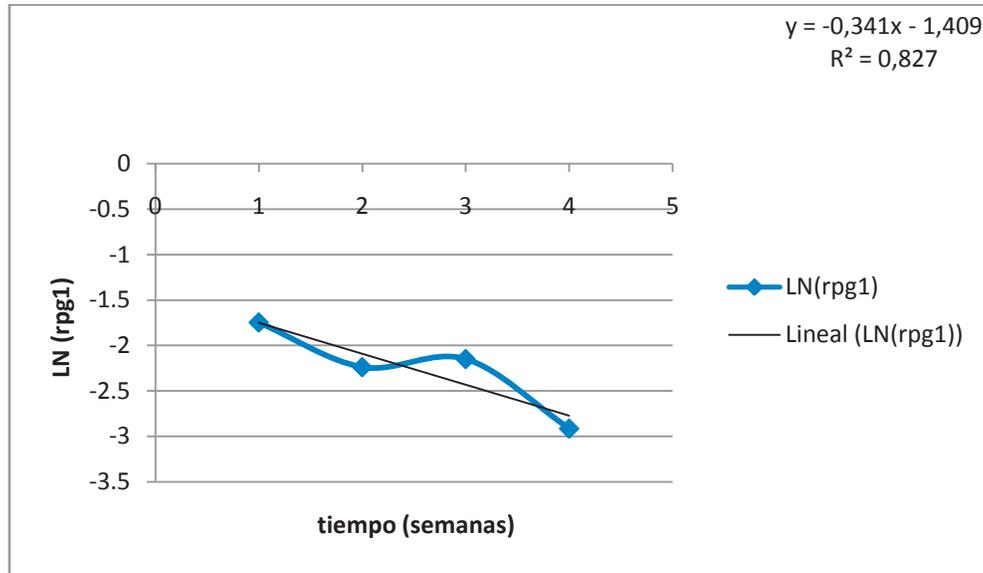
g1	g2	g3	g4	g5	g6	g7	g8	
0,922113	0,9653	0,989117	0,937833	0,959456	0,957275	0,949244	0,981217	
1,00675	0,946967	0,987783	0,981711	1,008678	0,995225	0,928122	0,910183	
0,973238	0,962333	0,988517	0,984956	1,002333	0,975588	1,041967	0,986808	
1,033925	0,997833	0,994117	1,009767	1,0377	0,9649	0,995467	1,039642	
1,031063	1,023911	0,968567	1,002056	0,998389	1,051813	0,995733	1,034933	
0,983229	1,033838	0,9433	0,951857	0,933467	0,938988	0,983533	0,99085	
0,991719	0,988364	0,978567	0,97803	0,990004	0,980631	0,982344	0,990606	Promedio de absorbancias por semana
0,041985	0,035621	0,019395	0,028095	0,037351	0,039579	0,039858	0,046776	Sd
0,042336	0,036041	0,01982	0,028726	0,037728	0,04036	0,040574	0,047219	c.v.
Nota: los gi's representan los grupos para los diferentes grupos, con i=1, 2,3, ...8								

Tabla 5. Absorbancias, promedios y varianzas por grupos de los datos obtenidos del suero de los animales semanalmente.

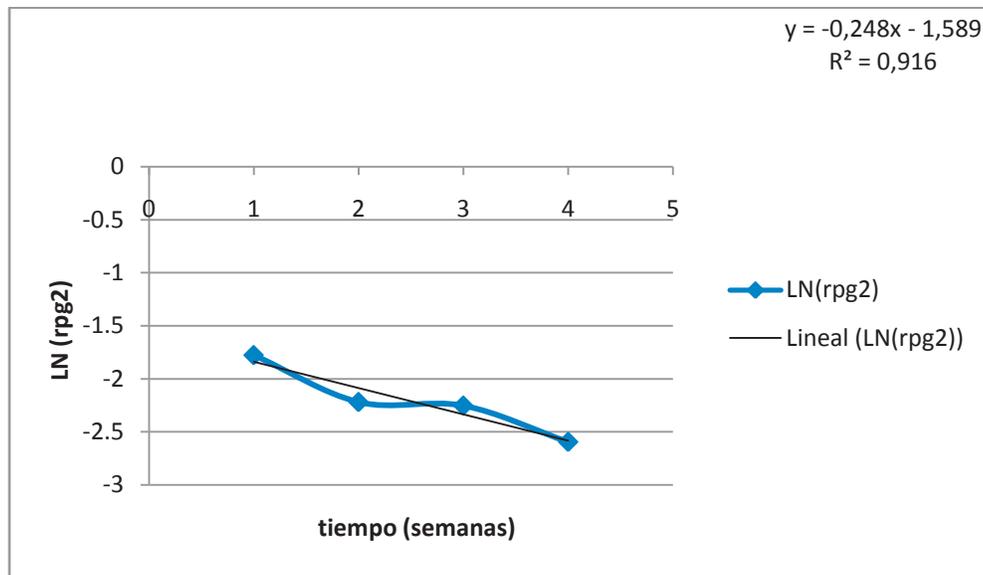
En esta tabla se observa que el g3 presenta menos dispersión de los datos, con respecto a los demás grupos como se puede apreciar de los coeficientes de variación, con un $c.v. = 0,01982$.



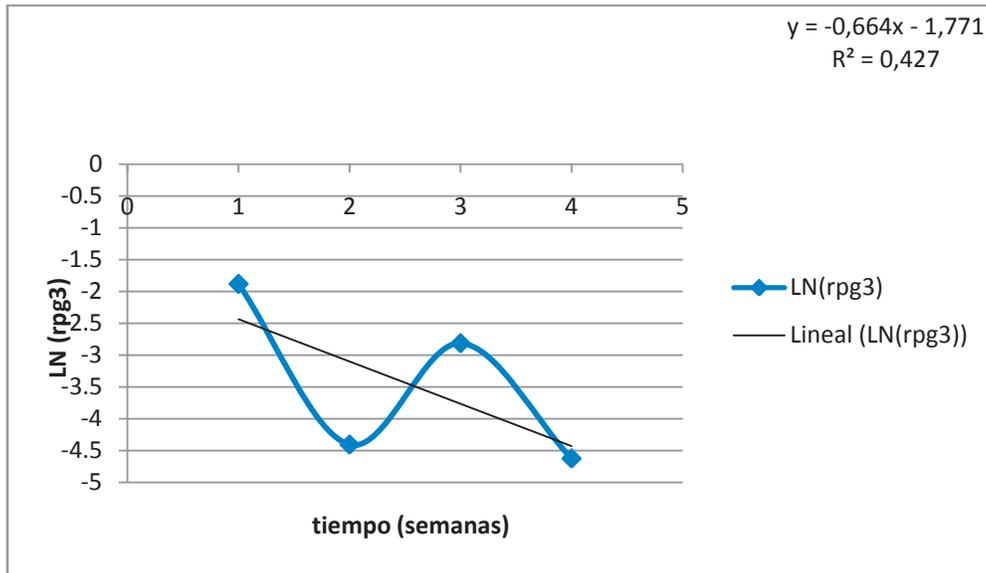
4.2 COMPROBACIÓN DEL MODELO DE GOMPERTZ.



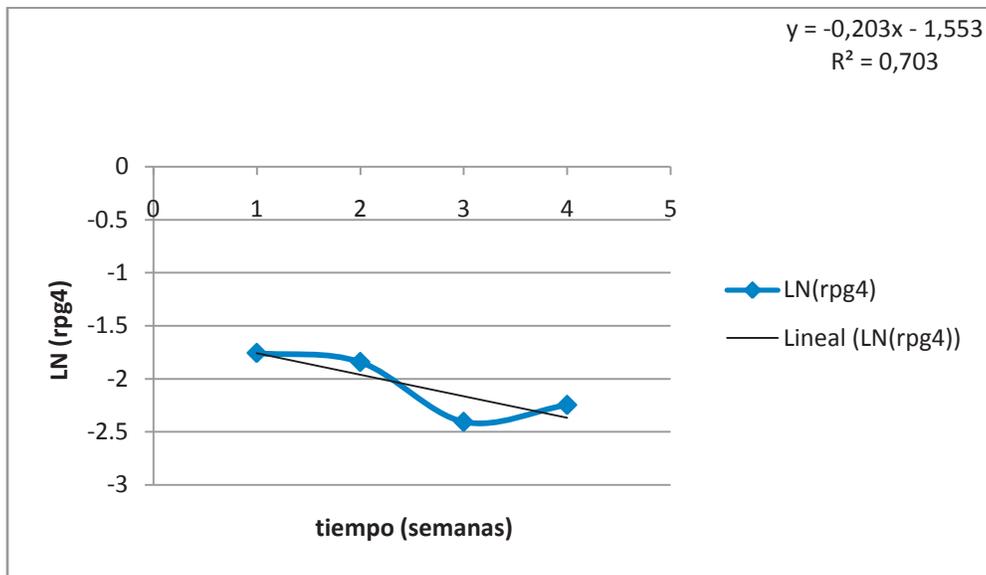
Gráfica 1. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 1 con respecto al tiempo.



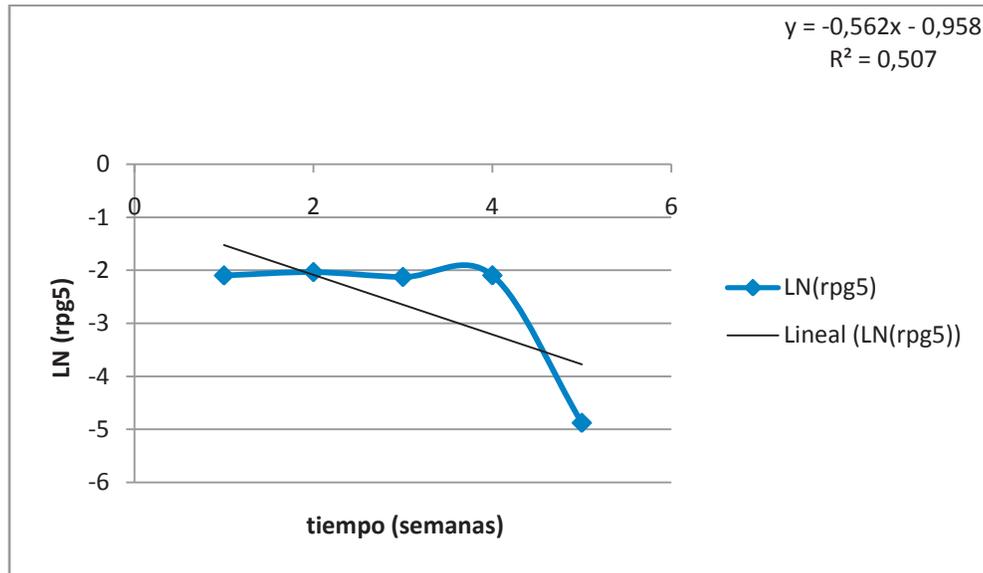
Gráfica 2. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 2 con respecto al tiempo.



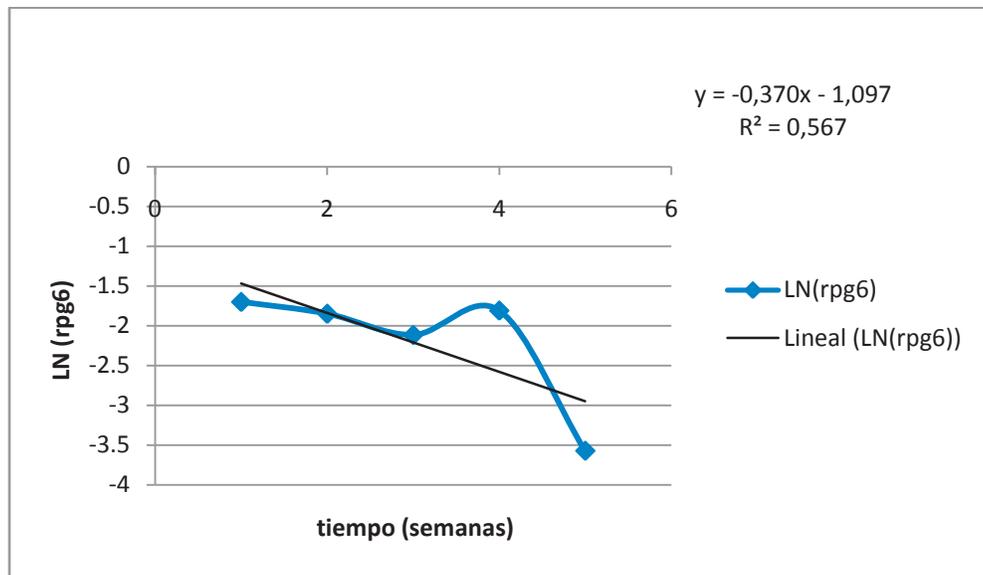
Gráfica 3. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 3 con respecto al tiempo.



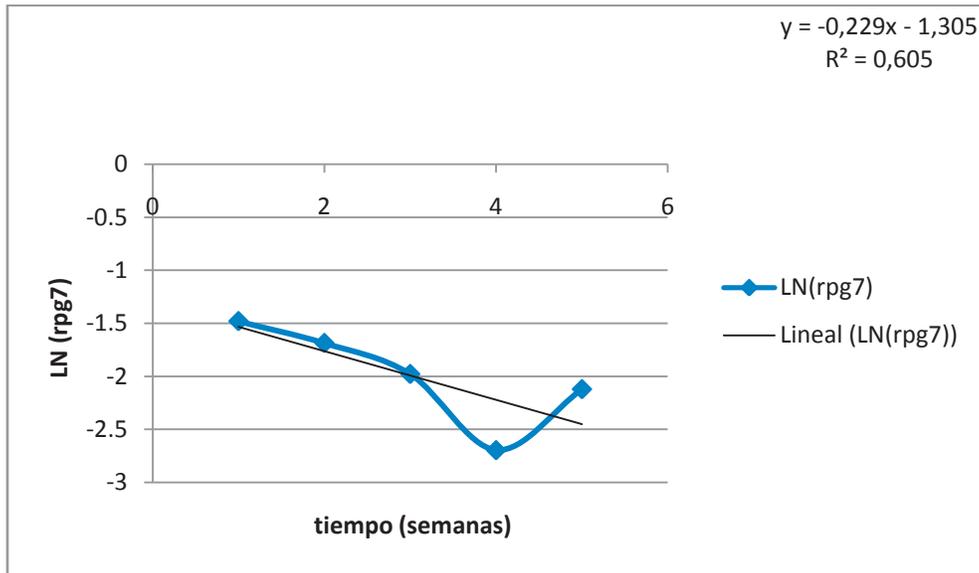
Gráfica 4. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 4 con respecto al tiempo.



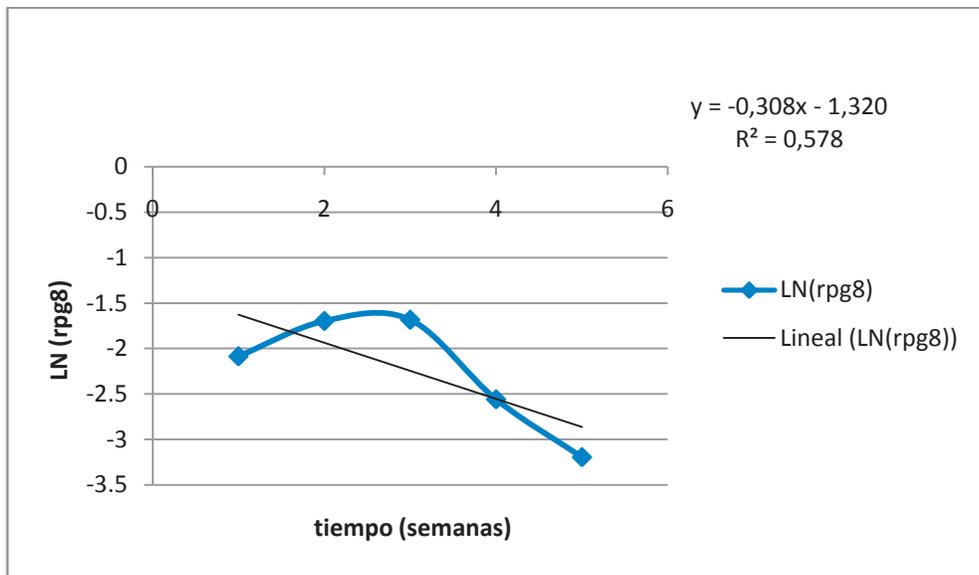
Gráfica 5. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 5 con respecto al tiempo.



Gráfica 6. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 6 con respecto al tiempo.



Gráfica 7. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 7 con respecto al tiempo.



Gráfica 8. Comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso del grupo 8 con respecto al tiempo.



Para la determinación de las velocidades, dado que solo existen 5 datos por grupo, el modelo lineal resulta bastante apropiado dentro del formalismo del análisis de Gompertz, ecuación (1), expuesta en el capítulo II.

Por otro lado, para poder calcular más constantes y que éstas sean estadísticamente significativas, se necesitan de más semanas de análisis.

Al realizar el cálculo para todos los grupos, el que resulta con las 2 constantes significativas es el g2, que se observa a continuación:

$$a = -1,5897 (p = 0,0082)$$

$$b = -0,24847 (p = 0,0427)$$

Considerando en la ecuación:

$$LN[r(x)] = a + b * X \tag{10}$$

Donde X = semana y $r(x)$ es la velocidad de cambio, se obtuvo:

Un coeficiente de correlación $r = 0,957$, esto es un ajuste a recta aproximado del 100%.

Una vez determinadas las curvas de correlación de los logaritmos naturales de las velocidades de cambio, la comparación del grupo 2 presentó un mejor comportamiento con un $r = 0,957$. Ésta apreciación puede observarse de la tabla siguiente, en la que los coeficientes de correlación son menores para los otros grupos:



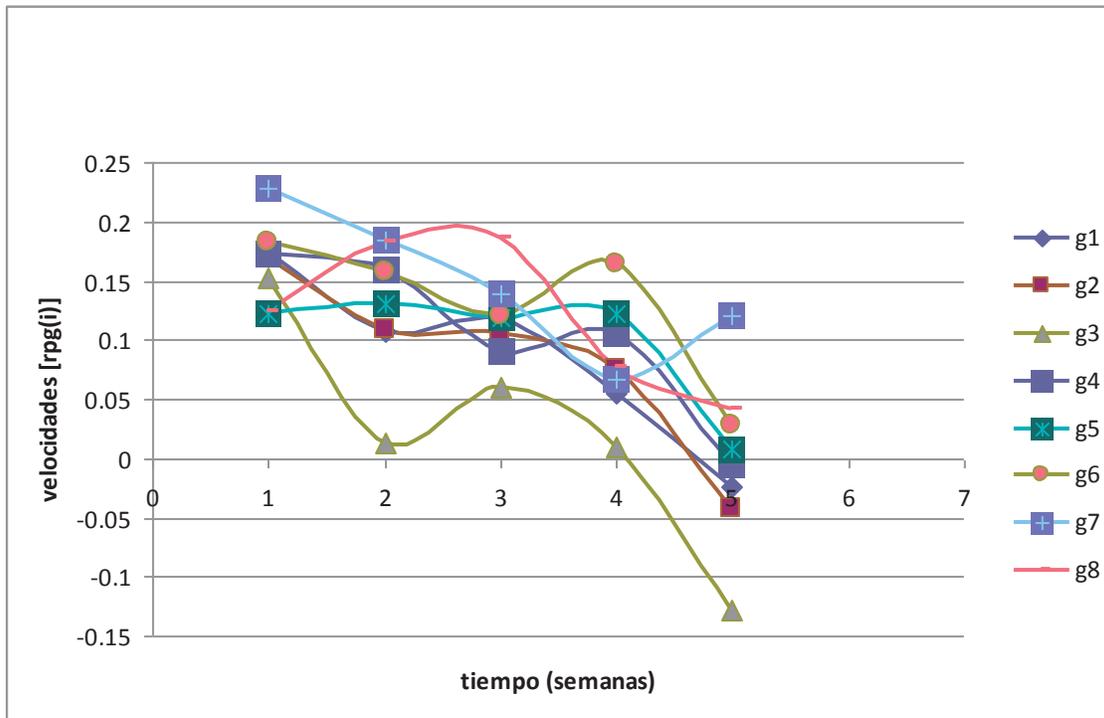
Relaciones	Coefficiente de correlación de Pearson (r)
LN (rpg1) vs Semanas	0,9096153
LN (rpg2) vs Semanas	0,95728784
LN (rpg3) vs Semanas	0,65360539
LN (rpg4) vs Semanas	0,83862983
LN (rpg5) vs Semanas	0,71239034
LN (rpg6) vs Semanas	0,75352505
LN (rpg7) vs Semanas	0,77788174
LN (rpg8) vs Semanas	0,76032888

Tabla 6. Coeficientes de correlación de Pearson para los 8 grupos en cuanto a la relación del logaritmo natural de las velocidades de cambio con respecto al tiempo en semanas.

Obsérvese que el coeficiente de correlación de Pearson del g2 es el que tiene mayor aproximación a 1, es decir, un ajuste a recta de casi 100%



4.3 POSIBLE EFECTO DE LAS SOLUCIONES ULTRADILUIDAS.



Gráfica 9. Comparación de las velocidades de cambio de pesos con respecto al tiempo, según modelo de Gompertz.

Se puede observar que la curva de la velocidad del g3 (control) se encuentra por debajo de las curvas de las velocidades de los grupos, los cuales fueron estimulados.

En este capítulo mencionamos la forma en que los animales fueron manejados y dimos a conocer la manera en que se administraron los tratamientos para cada grupo, lo cual se llevó a cabo dentro de los marcos éticos y legales, también se destacó la acción farmacológica que presentó cada uno de los tratamientos mencionados sobre los animales, evidenciando algunas diferencias intragrupalas con respecto al control. En el capítulo próximo analizaremos los resultados obtenidos y las relaciones existentes tanto entre los grupos de animales, como entre los tratamientos que fueron administrados.



CAPITULO V

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES



5.1 DISCUSIÓN

Una vez descrita la metodología de medición, bajo la técnica utilizada, después de la toma de datos, como se expuso en el capítulo anterior que de manera descriptiva, tabla 5, la variación menor observada fue la del grupo control. Bajo ese análisis, aunque el resto de los grupos reportó variaciones con respecto al control, no se puede con este simple dato determinar en qué proporción es afectado con un efecto sinérgico los diversos tratamientos.

Por otra parte bajo el modelo de Gompertz se observa que la velocidad con la que se presenta el comportamiento del aumento de peso, con un comportamiento lineal, estimado el número de datos, es dado para el caso del grupo g2, Fosfato de Calcio= $2,98 \times 10^{-2}$ M + Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-60}$ M. Lo que podría guardar relación entre concentración de las soluciones y el aumento de peso, de la observación de las diversas soluciones que no presentaron ese comportamiento lineal, sugieren que posiblemente el aumento de peso es relación proporcional con la concentración. Un estudio con más semanas de tomas de muestras podrían determinar si la conjetura planteada es confirmada adecuadamente y si el comportamiento lineal es el más apropiado. Estimando la misma linealidad para el grupo control, grupo g3 (véase tabla 6), se observa que el coeficiente de correlación de Pearson es el menor, lo que antepone que la aseveración observada de la linealidad es correcta y que efectivamente guarda una correspondencia lineal con respecto a la velocidad de respuesta bajo el modelo de Gompertz.

Del gráfico 9, se confirma la observación que se había descrito mediante el coeficiente de variación, pues el grupo control presenta una velocidad menor para el resto de los grupos, aunque es de manera cualitativa.



5.2 CONCLUSIONES

La función Gompertz se ajusta bien al complicado patrón del crecimiento humano. La velocidad del crecimiento humano es alta en el nacimiento, desacelera rápidamente en la infancia, declina un poco durante un largo tiempo en el crecimiento juvenil, rápidamente sube en la adolescencia y llega a cero mientras la curva del crecimiento se aproxima a la talla adulta [29].

El modelo de Gompertz describe bien el crecimiento fetal y de infancia temprana, además se ajustó exitosamente a los datos de la circunferencia de la cabeza, de longitud y de peso individual en niños [23].

Un aspecto importante, en gran cantidad de experimentos, es garantizar la homogeneidad de los grupos experimentales, para lo cual se realizó un análisis de prueba de rachas, lo que nos permite garantizar la manera objetiva de distribuir los diferentes grupos muestrales.

Al realizar las gráficas de comparación del logaritmo natural de la velocidad de cambio de peso para los diferentes grupos, con respecto al tiempo, en referencia al modelo estudiado en el capítulo II para el modelo de Gompertz, ecuación (3), se observó conveniente realizar un análisis de regresión lineal, lo que nos permitió observar que se presenta una mayor linealidad, con $r = 0,957$, para el grupo 2, Fosfato de Calcio = $2,98 \times 10^{-2}$ M + Fosfato de Calcio ultra-diluido $\approx 10^{-60}$ M, ecuación (4) y tabla 6, que efectivamente se observa una correspondencia lineal con respecto a la velocidad de respuesta mismo que corresponde al modelo teórico descrito por el formalismo del modelo de Gompertz.

Por otro lado, de acuerdo a la gráfica 9, pudimos observar que el grupo 3 se encuentra por debajo de las curvas de las velocidades de los grupos, los cuales fueron



estimulados, congruente con los resultados presentados en la tabla 5, para el coeficiente de variación, lo que avala el tratamiento realizado, dado que el control nos permitió realizar la comparación con respecto al resto de los grupos y garantiza una posible comparación entre el resto de los grupos, evitando posibles sesgos en la interpretación.

Recordemos que en el primer capítulo la hipótesis planteada fue: "El crecimiento corporal de las ratas está directamente relacionado con la ingesta de Calcio", con los resultados obtenidos y el análisis realizado en los capítulos II y III y en el de resultados, podemos concluir que la hipótesis se cumple.

5.3 TRABAJO A FUTURO

Aunque existen algunos trabajos de concentraciones, tales como estroncio, en la literatura existe pocos estudios realizados con el enfoque presentado en esta investigación, lo que por ser un trabajo inicial abre algunas aristas que dejan abiertas otras posibles investigaciones.

El trabajo experimental realizado, de acuerdo a los resultados observados en este estudio, genera bases interesantes que permiten postular otros posibles estudios, tales como:

- Se infiere una posible relación entre concentración de las soluciones y el aumento de peso, de la observación de las diversas soluciones que no presentaron ese comportamiento lineal, posiblemente el aumento de peso es proporcional a la concentración, sin embargo, un estudio con más semanas de tomas de muestras podrían determinar si la conjetura planteada es confirmada adecuadamente y si el comportamiento lineal es el más apropiado.



- Otro aspecto importante a considerar sería la posibilidad de aumentar el número de individuos a monitorear para cada población, ya que seguramente se reafirmarían los resultados obtenidos en este estudio.



GLOSARIO

CALCIFICACIÓN ECTÓPICA: Depósito de sales de Calcio en tejidos extraesqueléticas.

ENZIMAS PROTEOLÍTICAS: Son enzimas que ayudan a descomponer las proteínas en sus componentes aminoácidos. Esta descomposición proteica facilita en el organismo la absorción y asimilación de los nutrientes esenciales.

ERGOSTEROL: Es una de las más importantes pro-vitaminas D, se transforma en la forma activa (vitamina D₂) mediante la acción de la luz del sol. Se encuentra en productos de origen vegetal.

ESTEATORREA: Cantidades de grasa anormalmente elevadas en heces.

ESTOCÁSTICO: Aquel sistema que funciona, sobre todo, por el azar.

HIDROXIAPATITA: Mineral formado por fosfato de Calcio cristalino ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) y representa un depósito del 99% del Calcio corporal y 80% del fósforo total.

HIPOSTENURIA: Disminución del poder de concentración de riñón.

HOMEOPATÍA: Es un sistema de medicina alternativa, caracterizado por el uso de remedios carentes de ingredientes químicamente activos. Fue desarrollada por el médico sajón Samuel Hahnemann (1755–1843) a principios del siglo XIX.

HOMEOSTASIS: Es la característica de un sistema abierto o de un sistema cerrado, especialmente en un organismo vivo, mediante la cual se regula el ambiente interno para mantener una condición estable y constante. Los múltiples ajustes dinámicos del equilibrio y los mecanismos de autorregulación hacen la homeostasis posible.

METABOLITO: Sustancia producida por acción del metabolismo o que es necesaria para un proceso metabólico.

NEFROCALCINOSIS: Es un trastorno renal en el cual hay un exceso de Calcio depositado en los riñones.

NEFROLITIASIS: Es la formación de cálculos en el riñón y vías urinarias. Los cálculos muchas veces no dan ningún tipo de problemas, pero en otras ocasiones son causa de dolor (“cólico nefrítico”), infecciones o de alteraciones de la función renal.



NICTURIA: Emisión excesiva de orina durante la noche. Puede ser un signo de diversas enfermedades, como las renales, o trastornos en la próstata.

OSTEOBLASTO: Son células del hueso, sintetizadoras del tejido óseo, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos.

OSTEOCITO: Se encuentran en hueso completamente formado ya que residen en lagunas en el interior de la matriz ósea mineralizada. Son similares a los osteoblastos, pero menos activos y por lo tanto su retículo endoplasmático y aparato de Golgi están menos desarrollados. Su función es seguir sintetizando los componentes necesarios para el mantenimiento de la matriz que los rodea.

OSTEOCLASTOS: Tienen como función la resorción ósea. Por su origen hematopoyético, son entendidos como "macrófagos del hueso".

OSTEOIDE: Hueso inicial no mineralizado.

PERCENTILES DE CRECIMIENTO: Son cuadros de medidas que permiten valorar y comparar el crecimiento de un ser vivo con relación a un rango estándar.

POLIURIA: Síntoma médico que consiste en una emisión de un volumen de orina superior al esperado. Se define como un volumen superior a 2,5 litros en 24 horas para adultos y superior a 2-2,5 litros/24 horas para niños.

PROTEOGLUCANOS: Consisten en largas cadenas de polisacáridos unidas covalentemente a un núcleo proteico; se encuentran principalmente en el exterior celular como parte de la matriz extracelular.

QUIESCENTE: Que está quieto, pudiendo tener movimiento propio.

REMEDIO HOMEOPÁTICO: Se preparan diluyendo progresivamente una sustancia y sacudiendo repetidas veces la disolución (potenciación o dinamización); la dilución llega a alcanzar tal grado que no queda ni una molécula de la sustancia original.

RESORCIÓN: Desaparición total o parcial de un tejido como por ejemplo el tejido óseo.

SÍNDROME DE CUSHING: Enfermedad que ocurre cuando el cuerpo produce demasiada hormona cortisol. También puede ocurrir si la persona toma demasiado cortisol u otras hormonas esteroides.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preece, M. A. and Baines, M. J.(1978) “A new family of mathematical models describing the human growth curve”, *Annals of Human Biology*,5:1,1 — 24.
2. Malhado, C.H.M., A.A. Ramos, P.L.S. Carneiro, J.C. Souza, F.S. Wechsler, J.P. Eler, D.M.M.R. Azevêdo y J.R.B. Sereno. “Modelos no lineales para describir el crecimiento de bufalinos de la raza murrh”, *Arch. Zootec.* 57 (220): 497-503. 2008.
3. Karkach A., “Trajectories and models of individual growth”, *Demographic research*, Volume 15:347-401, 2006.
4. A. D. Weber, C. W. Mccampbell, J. S. Hughes, W. J. Peterson, “Calcium in the nutrition of the fattening calf”, Historical Document, *Kansas Bulletin* 51.
5. A. Ballester Sanz, M.J. Sanz Franco y E. Galan Grau. “Homeopatía. Fundamentos científicos”, Actualizaciones, Volumen 6, Número 2, 1999
6. Leoni Villano Bonamin, Agnés Lagache and Madeleine Bastide. “Research on ultra-dilutions and the theory of corporeal signifiers: the follow up” pgs. 3-25, *Signals and Images*, Springer, ISBN 978-1-4020-8534-5.
7. Arthur C. Guyton, John E. Hall, 2001. Tratado de fisiología médica. 10ma edición. McGraw-Hill Interamericana.
8. Rodney A. Rhoades, George A. Tanner, 1997. Fisiología médica. Masson-Little, Brown, S.A.
9. Anthony W. Norman, “Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptive response”, *Am J C/in Nuir* 1990; 5 1:290-300.
10. Marcus Zulian Teixeira, “Brief Homeopathic Pathogenetic Experimentation: A Unique Educational Tool in Brazil”, Review for Education Section, eCAM 2007.
11. Yan Cui, Thomas E. Rohan, “Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(18). 1427-1437. 2006.



12. Maria Ysabel García, María Luisa Di Bernando, Marcela P. de Burguera, José R. Luna, Yajaira Hernández, Oscar Alarcón, José Gregaorio Salazar, Alexis Morales, “Cuantificación y evaluación de Calcio, magnesio, estroncio, cobre, zinc y hierro en muestras óseas y suero sanguíneo de pacientes con artrosis”, *Vitae* No. 29, 2006.
13. Luna Ortiz Pastor, Serrano Valdés Xenia, Fernández Rivera Bernardo, Rojas Pérez Eduardo, “Homeostasis de Calcio y función cardiovascular: Implicaciones anestésicas”, *Rev. Mex. Anest.* Vol. 26-No.2, 2003.
14. Salazar Morales Alejandra, “Vitamina D3 y sus acciones sobre las células T del sistema inmune”, *infármate*, año 2, No. 11, 2007.
15. Brian J. Arey, Ramakrishna Seethala, Zhengping Ma, Aberra Fura, Jennifer Morin, JoAnn Swartz, Viral Vyas, Wu Yang, John K. Dickson, Jr., Jean H. M. Feyen, “A Novel Calcium-Sensing Receptor Antagonist Transiently Stimulates Parathyroid Hormone Secretion *in Vivo*”, *Endocrinology* 146(4):2015–2022, 2005.
16. A. Blumsohn, K. Herrington, R. A. Hannon, P. Shao, D. R. Eyre, R. Eastell, “The Effect of Calcium Supplementation on the Circadian Rhythm of Bone Resorption”, *JCE&M.*, Vol 79, No. 3, 1994.
17. Timothy M. Murray, Leticia G. Rao, Paola Divieti, F. Richard Bringhurst, “Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands”, *Endocrine Reviews*, 26(1):78–113, 2005.
18. Amanda Devine, Scott G Wilson, Ian M Dick, Richard L Prince, “Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women”, *Am J Clin Nutr*;75:283–8, 2002.
19. Reinhold Vieth, Susan Milojevic, Vanya Peltekova, “Improved Cholecalciferol Nutrition in Rats Is Noncalcemic, Suppresses Parathyroid Hormone and Increases Responsiveness to 1,25-Dihydroxycholecalciferol”, *JN*, 2000.



20. Amy Joy Lanou, Susan E. Berkow and Neal D. Barnard, “Calcium, Dairy Products, and Bone Health in Children and Young Adults: A Reevaluation of the Evidence”, *Pediatrics*; 115; 736-743, 2005.
21. Bertram G. Katzung, 2005. *Farmacología básica y clínica*. 9na edición. El manual moderno.
22. A C Herrera Rios, O D Vergara Garay, M F Cerón Muñoz, D Agudelo-Gómez, E M Arboleda Zapata, “Curvas de crecimiento en bovinos cruzados utilizando el modelo Brody”.
23. M. Alvarez, H. Quintana, G. Mallo, M. E. Quinn, “FR 47. Crecimiento corporal de Chinchilla (*chinchilla lanigera*) en un criadero comercial de la provincia de Buenos Aires (Argentina)”, *Arch. Latinoam. Prod. Anim.* 5(Supl. 1): 456-458, 1997.
24. J. R. Stuart, “Desarrollo de un sistema actualizado para los requerimientos nutricionales del vacuno. I. Crecimiento y composición corporal”, *Rev. prod. anim.*, 18 (2): 103-109, 2006.
25. Cindy Q. Song, Olga M. Kuznetsova, “Fitting Gompertz Nonlinear Mixed Model to Infancy Growth Data with SAS_ version 8 Procedure NLMIXED”.
26. P. Novák, L. Zeman, K. Kosar, L. Novák, “Modelling of Body Mass Increase and Feed Conversion Ratio in Chickens ROSS 208”, *Acta Vet. Brno*, 73: 17–22, 2004.
27. Juárez Romero Raúl, Searcy Bernal Ricardo, “Modelo de crecimiento de Von Bertalanffy para la almeja pismo (*tivela stultorum*), a partir de datos edad-longitud de capturas comerciales”, *Ciencias marinas*, Vol. 20 No. 1, 1994.
28. T. Cabello, R. Carreño, “Modelos logísticos aplicados a la fenología de Noctuidos plagas en el Sur de España (Lep.: Noctuidae)”, *Bol. San. Veg. Plagas*, 28: 319-336, 2002
29. A. Alvarez, S. Boche, “Modelos matemáticos para describir crecimientos doble sigmoideos en frutos de un nectarin tardío (c.v. Sun Grand)”, *Agro sur* v.27 n.1 Valdivia 1999.



30. Cayré María E., Vignolo Graciela, Garro Oscar A., “Validación y comparación de modelos de crecimiento microbiano”
31. <http://webpersonal.uma.es/~afdez/slab/supervivencia/gompertz.htm>
32. Inna Perevozskaya, Olga M. Kuznetsova, “Modeling Longitudinal Growth Data and Growth Percentiles with Polynomial Gompertz Model in SAS® Software”