

# **FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA.**

## **ASPECTOS CLÍNICOS Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTOS.**

Elsa Calleja-Quevedo<sup>i</sup>  
Cecilia Montaña-Arvizu<sup>i</sup>  
Ana Chávez-Sánchez<sup>ii</sup>  
Irene Durante-Montiel<sup>iii</sup>

### **INTRODUCCIÓN**

La palabra osteoporosis literalmente significa huesos porosos; la osteopenia se refiere a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) que ocurre de manera fisiológica después de adquirida la masa ósea pico, y la osteoporosis posmenopáusica es un grado severo de osteopenia<sup>1</sup>. Según la OMS, la osteoporosis es una enfermedad caracterizada por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo conducente a una mayor fragilidad del hueso y aumento consiguiente de las fracturas, aún ante traumatismos pequeños. Desde el punto de vista de la epidemiología, se considera a la osteoporosis el más común de los padecimientos crónicos del esqueleto; se observa con mayor frecuencia y severidad en la mujer que en el varón en la proporción del 85% y 15% respectivamente<sup>1</sup>.

Aunque existen osteoporosis primaria y secundaria, que pueden además superponerse, finalmente todas producen una misma alteración sistémica. Dentro de las osteoporosis primaria, se encuentran la osteoporosis Tipo I o posmenopáusica y la tipo II o senil. Éstas son diferentes

---

<sup>i</sup> Profesora de Carrera de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

<sup>ii</sup> Técnico académica de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

<sup>iii</sup> Profesora de Carrera de la Facultad de Medicina, UNAM.

desde el punto de vista epidemiológico, fisiopatológico y terapéutico. La primera se presenta entre los 45 a 75 años y es consecuencia del hipoestrogenismo y la senil aparece más tardíamente y su patogenia principalmente es causada por una disminución del número de receptores intestinales para la vitamina D y el envejecimiento de la piel que reduce la síntesis de esta vitamina.

La consecuencia más devastadora de la osteoporosis es la fractura de cadera, que incrementa la mortalidad y la pérdida de independencia para las actividades diarias en los pacientes que sobreviven. Actualmente, también se reconoce la importancia de las fracturas vertebrales, aunque la mayoría de ellas no recibe atención médica en el momento en que ocurre. Sin embargo, estas fracturas, que son las más frecuentes, no suelen presentarse antes de la década de los sesenta.

Hasta hace un poco más de una década, las opciones terapéuticas para la osteoporosis eran principalmente los suplementos de calcio y los analgésicos, y para las mujeres postmenopáusicas, la terapia de reemplazo hormonal, que si bien ha resultado de gran ayuda también puede tener efectos secundarios indeseables sobre el aparato reproductor y cardiovascular. Afortunadamente las expectativas para los pacientes con osteoporosis han mejorado mucho. Los fármacos de los que disponemos actualmente pueden reducir significativamente el riesgo de fractura. Además los recientes descubrimientos sobre las bases celulares y moleculares de la osteoporosis han generado nuevas ideas para nuevos y más eficientes tratamientos de esta enfermedad.

También se ha avanzado mucho en los métodos de diagnóstico. Hasta hace poco las fracturas eran la primera evidencia para el diagnóstico de la osteoporosis, pero actualmente los médicos cuentan con la fotodensitometría radiológica de doble fotón (DEXA) para medir la densidad ósea

en los sitios especialmente susceptibles a las fracturas, lo que ha contribuido a que muchas mujeres inicien el tratamiento temprano y por lo tanto la prevención de las fracturas.

Durante mucho tiempo la osteoporosis se consideró una condición patológica debida a la acumulación en el tiempo de pequeños traumas que terminaban en la fatiga del material óseo, que culminaba en fracturas. Actualmente sabemos que la herencia es responsable del 70% de la variabilidad que observamos en la densidad ósea. Se conocen variaciones genéticas que predisponen a la osteoporosis que en un futuro podrán ser detectadas en la población y que darán las bases para diseñar fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad<sup>2</sup>.

## **CLASIFICACIÓN**

La osteoporosis primaria constituye el tipo más frecuente e incluye los casos en que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen la osteoporosis idiopática juvenil y la osteoporosis del adulto joven que afectan a niños y adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal.

La osteoporosis idiopática juvenil es un trastorno raro, que se inicia generalmente entre los 8 y los 14 años. Se manifiesta por la aparición brusca de dolor óseo y de fracturas con traumatismos mínimos. Suele remitir espontáneamente en 4 o 5 años. La forma ideopática del adulto joven es observa en hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas en las que no se identifica ningún factor etiológico. En ocasiones comienza con el embarazo. Los estrógenos no son eficaces en estos casos y la evolución es variable.

La osteoporosis posmenopáusica tipo I se presenta en mujeres de 45 a 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. Las fracturas de los cuerpos

vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes. Incluye disminución de la actividad de la hormona paratiroidea (PTH) para compensar el aumento de la reabsorción ósea. El tratamiento antirreabsortivo es eficaz para frenar la pérdida ósea.

En lo referido a la osteoporosis senil tipo II, ésta se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos. Está muy influida por el sedentarismo, disminución de la absorción intestinal de calcio, menor insolación y disminución de la eficiencia de la piel en la biotransformación de la vitamina D, trastornos nutricionales de la vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Afecta tanto al hueso cortical como al trabecular y se asocia con fracturas del cuello femoral, porción proximal del húmero y pelvis. El tratamiento antirreabsortivo es menos eficaz en este tipo de osteoporosis.

Las osteoporosis secundarias son consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. Es importante identificarlas para llevar a cabo un tratamiento etiológico. Estas patologías pueden ser a su vez factores de riesgo para la osteoporosis posmenopáusica.

Entre las causas de las osteoporosis secundarias se encuentran:

1. Causas Endócrinas
2. Enfermedades gastrointestinales.
3. Trastornos genéticos
4. Trastornos Hematológicos
5. Enfermedades Reumáticas
6. Transplante de órganos

7. Drogas

8. Otras

## **FACTORES DE RIESGO**

Los estudios epidemiológicos han identificado múltiples marcadores y factores de riesgo para la osteoporosis que tienen baja sensibilidad y baja especificidad, pero deben ser tomados en cuenta ya que permiten identificar a pacientes susceptibles a esta enfermedad y para acciones preventivas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Estos factores se pueden detectar a través de una buena historia clínica. Los factores con mayor peso específico son: más de 10 años de menopausia, antecedentes de fractura previa, historia familiar de osteoporosis y la edad.

Los factores de riesgo más estudiados son: sexo, edad, talla, peso. Con respecto al sexo y edad, la mujer se ve más afectada en una relación de 5:1 por varias razones, presenta una densidad mineral ósea menor que el hombre, cambios hormonales durante la mayor parte de su vida, vive más que el varón, tiene mayor pérdida de hueso durante el envejecimiento. Un aspecto importante en la mayor frecuencia de fracturas de cadera en las mujeres es la reducción de la resistencia ósea en el cuello del fémur que es menor en el sexo femenino, así como el alto riesgo de caídas durante el envejecimiento. La talla baja, condiciona huesos cortos con menor densidad al igual que en mujeres ser delgadas. Se sabe que el aumento de las fuerzas que inciden sobre el esqueleto tiende a provocar un balance positivo, como sucede con el ejercicio físico y por el contrario, la disminución de los estímulos mecánicos provoca un balance negativo, como sucede con la inmovilización y la ingravidez<sup>5</sup>.

**TABLA 1. FACTORES PREDISPONENTES PARA LA OSTEOPOROSIS**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Factores Genéticos</b></li> <li>• <b>Constitucionales</b></li> <li>• Edad</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Raza caucásica o asiática.</li> <li>• Índice de masa corporal bajo: &lt;math&gt; &lt; 19 \text{Kg/m}^2 &lt;/math&gt;</li> <li>• Menarquia tardía</li> <li>• Menopausia precoz (o quirúrgica)</li> <li>• Insuficiencia de la piel para la biotransformación de la vitamina D</li> <li>• Osteogénesis imperfecta</li> <li>• Hipofosfatemia</li> <li>• Homocistinuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antecedentes Heredofamiliares</b></li> <li>• Osteoporosis y/o fractura de cadera</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Enfermedad Articular degenerativa.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antecedentes traumáticos</b></li> <li>• Inmovilización prolongada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antecedentes Personales Patológicos</b></li> <li>• Alcoholismo</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracturas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Amenorrea prolongada</li> <li>• Síndrome de Mala absorción</li> <li>• Enfermedad hepática crónica</li> <li>• Hipercalciuria</li> <li>• Litiasis renal</li> <li>• Hipogonadismo en varones</li> <li>• Diabetes mellitus.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antecedentes nutricionales y de estilo de vida</b></li> <li>• Falta de insolación</li> <li>• No lactar o lactar más de 6 meses.</li> <li>• Secuestradores de calcio (café, te, embutidos)</li> <li>• Ingesta inadecuada de calcio y de Vit. D</li> <li>• Intolerancia a la lactosa.</li> <li>• Malnutrición calórica-proteica</li> <li>• Ingesta excesiva de proteínas o dieta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medicamentos</b></li> <li>• Antiácidos con fosfato de aluminio</li> <li>• Antidepresores y ansiolíticos</li> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Antiandrógenos y tiroxina en exceso</li> <li>• Anticoagulantes</li> <li>• Furosemida</li> <li>• Litio</li> <li>• Quimioterápicos</li> <li>• Tamoxifeno</li> </ul>

vegetariana	
-------------	--



## EPIDEMIOLOGÍA

**TABLA 2. ESTUDIOS SOBRE PREVALENCIA DE LA OSTEOPENIA Y LA OSTEOPOROSIS EN MÉXICO**

<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>Prevalencia %</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (años)</b>
1997	Cons y col*	Osteopenia 57 Osteoporosis	F	Mayores de 45
1999	Murillo	16	F	Mayores de 50
2001	Uribe*	Osteopenia 57 Osteoporosis	F	Mayores de 40
2007	Mendoza	16	Ambos sexos	Mayores de 30
	Romo	Osteopenia 41 Osteoporosis		
	De Lago	16		
	Acosta	Osteopenia 47 Osteoporosis		
		18		

\*Citado por Murillo Uribe 2001 1

En nuestro país ha habido cambios demográficos caracterizados por un aumento en la esperanza de vida, que al 2008 se estima que es de 75.1 años; 77.5 años en las mujeres y 72.7 en los varones y una disminución de la tasa de fecundidad (en la segunda mitad de la década de los setenta, era de alrededor de 6 hijos por mujer; entre 1987 y 2008 disminuyó y pasó de 3.8 a 2.1 hijos por

mujer)<sup>2</sup>. Lo que ha dado como resultado un “envejecimiento” de la población con el consiguiente aumento en la frecuencia de las enfermedades crónico degenerativas, como la osteoporosis. De acuerdo con recientes estimaciones, el país registra 106.7 millones de habitantes en 2008: 50.8% son mujeres y 49.2%, hombres; por grupos de edad, para el 2008, los adultos (30-59 años), donde las acciones preventivas tienen gran importancia, representan 35.1% y los mayores de 60 años, donde la osteoporosis tiene una morbi mortalidad muy importante, 8.2 %<sup>3</sup>.

En México existen pocas referencias epidemiológicas respecto a la osteoporosis, si bien se ha reconocido la condición multifactorial de ésta. (TABLA 2). Las lesiones músculo esqueléticas ocupan el segundo lugar de atención quirúrgica en el IMSS; en ellas se incluyen las fracturas osteoporóticas<sup>4</sup>. Según los datos publicados en 1998 por Gómez García y col, (citados en Murillo), en un estudio de 1023 casos consecutivos no seleccionados ingresados al Hospital Magdalena de las Salinas del IMSS: el 58 % (601 del total) de los casos fueron mujeres y en ellas las dos localizaciones de fractura mas frecuentes fueron las de Colles (143/601= 24 %) y la del cuello del fémur (84/601=14 %); ambos tipos de fracturas comunes en la osteoporosis. En este grupo de mujeres, la edad promedio fue de 63.7 años con desviación estándar de 11.3 años. Por su parte M. Delezé y col, (citado en Murillo), encontraron en mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años, osteopenia lumbar y de cuello femoral en México en 46 %, 45 % y 46 % en regiones del norte, centro y sur del país respectivamente, osteoporosis en el 12 %, 12% y 25 %; para el cuello del fémur las cifras para osteopenia y osteoporosis fueron de 12%, 14% y 8% y 8%, 11% y 15% respectivamente. Las fracturas de cadera son especialmente importantes, pues su tasa de mortalidad alcanza el 20% en el primer año.

## **EL TEJIDO ÓSEO**

El tejido óseo es una forma dura de tejido conectivo, dinámico, muy vascularizado, altamente organizado que requiere de un excelente acoplamiento de sus componentes para mantener su homeostasis, y tiene la particularidad única de poderse reparar y remodelar sin dejar una cicatriz. Está constituido por células inmersas en una compleja matriz muy mineralizada. Los cristales de hidroxiapatita, el mineral óseo más abundante, se depositan en sitios concretos de las fibras de colágena, lo que le da al tejido la elevada resistencia y dureza que posibilita sus funciones: proporcionar forma al cuerpo, servir de sostén y protección a otros órganos y almacenar minerales, sobre todo calcio.

El hueso se compone de dos tipos macroscópicos básicos: el hueso compacto (cortical) y el hueso esponjoso (trabecular). El 80% de la masa ósea es hueso compacto, que es muy abundante en la diáfisis de los huesos largos. El hueso cortical tiene una baja relación superficie / volumen y su principal función es la protección y el soporte. El hueso esponjoso está conformado por trabéculas dispuestas en panal y es abundante en las cavidades medulares en las porciones distales de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales. La elevada relación superficie volumen del hueso esponjoso es muy importante para el metabolismo óseo normal.

Las células óseas derivan de la médula ósea. Los osteoclastos (encargados de la resorción o eliminación de la matriz ósea), derivan de los precursores hematopoyéticos mononucleares que llegan al hueso por vía sanguínea y las células del linaje osteoblástico (los osteoblastos, los osteocitos y las células de revestimiento óseo), derivan de las células estromales<sup>6</sup>. Los osteoblastos están encargados de la síntesis de la matriz ósea no mineralizada denominada osteoide, constituido en un 90% por fibras de colágena tipo I. En el tejido maduro, las fibras están

orientadas en haces paralelos, lo que le da al tejido una estructura laminar. En el hueso compacto las laminillas se disponen en forma concéntrica alrededor de los canales de Havers ocupados por vasos y nervios, constituyendo las osteonas. En el hueso trabecular y en la zona subperióstica de los huesos compactos las fibras se disponen en capas paralelas más o menos planas. Otras proteínas y proteoglicanos de la matriz también son sintetizados por los osteoblastos y otras son proteínas séricas que se absorben a la matriz. En el hueso inmaduro (como en el hueso alveolar) no hay osteonas.

Durante el proceso de síntesis ósea, algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea recién sintetizada y se transforman en osteocitos. Al igual que los osteoblastos, los osteocitos poseen procesos citoplasmáticos que hacen contacto con los de otros osteocitos y con los de los osteoblastos. Este complejo laguna-canalículo, forma un tipo de circulación del líquido intersticial entre la laguna que aloja al osteocito y el sistema canalicular. Los osteocitos participan en la homeostasis del calcio, movilizándolo desde la matriz y transportándolo por los canalículos hacia los osteoblastos de la superficie.

Durante el desarrollo, el esqueleto crece por modelación. En este proceso la aposición no está sincronizada temporalmente con la resorción y ambos mecanismos se llevan a cabo en diferentes sitios de los huesos<sup>6</sup>. Durante la edad adulta, se presenta la remodelación, etapa en la que los huesos están sometidos constantemente a un mecanismo altamente coordinado en el que se establece una secuencia constante entre la resorción que horada las superficies óseas y la posterior aposición que rellena las cavidades producidas por la resorción. La resorción dura aproximadamente 15 días, y es seguida del proceso de aposición de aproximadamente 2 a 4 meses<sup>6</sup>. Este recambio se da en un 7 a 10% del volumen total del esqueleto cada año. La intensidad del proceso varía en las diferentes regiones del esqueleto, y es mayor en el hueso

trabecular que en el compacto, que son renovados anualmente en un 25% y un 3% respectivamente<sup>7</sup>.

El remodelado es llevado a cabo por las unidades de remodelado óseo (*bone remodeling units* - BRU) o unidades multicelulares básicas (*basic multicellular units* - BMU) formadas por grupos de osteoclastos y osteoblastos<sup>7</sup>. Se calcula que cada unidad de remodelado ejerce su actividad en una zona de 1 a 2.5 mm de largo. Después de la resorción, la mineralización de las láminas de osteoide se presenta con un retraso aproximado de 2 semanas<sup>7</sup>. El remodelado indudablemente cumple con varias funciones: libera calcio que puede ser usado por varios tejidos para importantes funciones y para reparar microfracturas.

La osteoporosis es un desbalance de la remodelación en el que la resorción supera a la aposición.

#### **CONTROL LOCAL DE LA REMODELACIÓN ÓSEA.**

Los primeros factores que se identificaron como reguladores de la remodelación ósea fueron las llamadas hormonas calciotrópicas, (la hormona paratiroidea, la calcitonina y el calcitriol) aunque otras hormonas como los esteroides, la hormona del crecimiento y la hormona tiroidea, entre otras, también influyen en el metabolismo óseo. Todo el esqueleto se encuentra expuesto a concentraciones similares de las hormonas, pero en un momento dado el remodelado sólo se realiza en determinados focos de remodelación, lo que nos indica que los factores de acción local seguramente desempeñan un importantísimo papel en la regulación del proceso, participando en la traducción de las influencias hormonales. La secuencia de eventos locales incluye un sofisticado proceso bioquímico que posee una serie compleja de redes de señalizaciones celulares

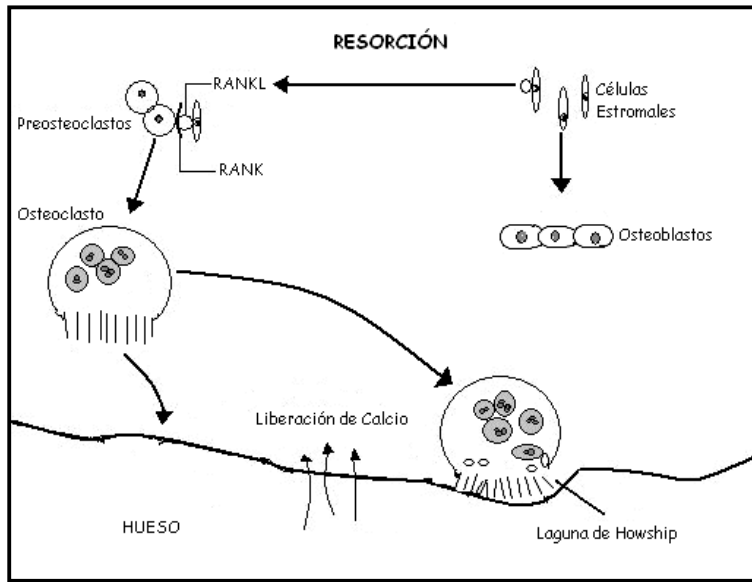
que incluyen moléculas producidas localmente como las citocinas, las prostaglandinas y los factores de crecimiento. El proceso no es completamente comprendido.

Los osteoblastos, regulan la formación de los osteoclastos. A la inversa, la actividad de resorción de los osteoclastos, originan la liberación de varios factores de crecimiento y mitógenos, como el factor transformante del crecimiento beta,  $TGF-\beta$  (*Transforming growth factor* TGF-  $\beta$ ) y el factor de crecimiento semejante a la insulina-1,  $IGF-I$  (*Insulin growth factor* IGF-I) que fueron sintetizados por los osteoblastos y que quedaron atrapados en la matriz ósea. Estas moléculas inducen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos<sup>2</sup>.

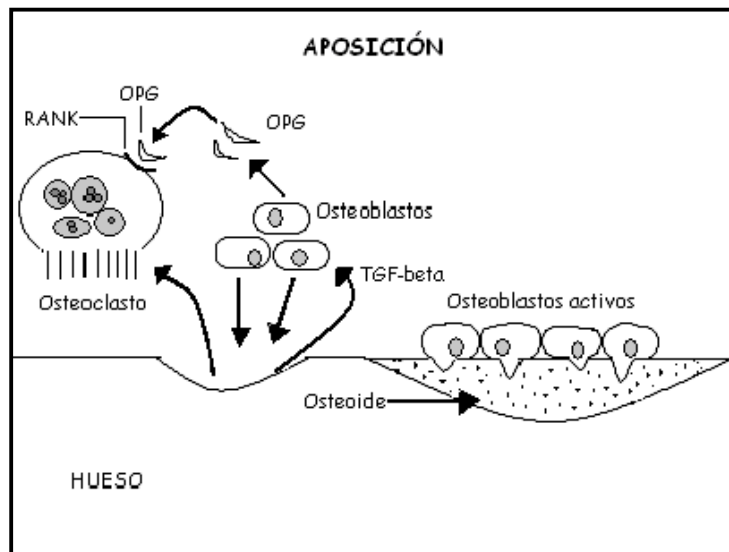
El ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL), es una proteína transmembrana expresada en los osteoblastos, las células del estroma y del sistema inmune, que funciona como factor de la diferenciación osteoclástica<sup>6</sup> al unirse al receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANK), que es un factor presente en los osteoclastos y sus precursores (esquema 1). También poseen un receptor señuelo de RANKL, denominado osteoprotegerina (OPG) que se interpone entre RANKL y RANK, uniéndose a este último, inhibiéndose así la diferenciación y activación de los osteoclastos (esquema 2). La OPG reduce la capacidad de los osteoclastos para adherirse a la superficie ósea, paso clave en el inicio de la resorción y es un protector que inhibe la calcificación vascular<sup>8</sup>. La administración parenteral de OPG causa un aumento en la densidad y el volumen óseos, con disminución en el número de osteoclastos activos, y reduce rápidamente el calcio sérico en ratas tratadas con hormona paratiroidea (PTH). La OPG previene la pérdida ósea cuando se administra a ratas ooforectomizadas, induce osteoporosis cuando su producción es bloqueada o contrariamente, osteopetrosis cuando aumenta su expresión. La expresión diferencial de estas proteínas, RANKL y OPG, parece desempeñar un papel preponderante en la regulación del remodelado óseo. La mayoría de los factores que

modulan el RANKL afectan inversamente a la síntesis de OPG y la magnitud de la osteoclastogénesis depende del balance relativo entre OPG y RANKL.

Los linfocitos T activados expresan RANKL y pueden sustituir a los osteoblastos en la inducción de la osteoclastogénesis desviando el balance a favor de la destrucción ósea <sup>1</sup>.



Esquema 1. Dibujo de la resorción ósea que ilustra la unión célula-célula (célula mononuclear-célula estromal: RANK-RANKL) que ocasiona la diferenciación de los osteoclastos.





Esquema 2. Dibujo de la aposición ósea que ilustra la migración de los osteoblastos al sitio resorbido por los osteoclastos, durante la resorción se libera TGF- $\beta$  almacenado en la matriz ósea calcificada, este factor favorece la migración de los osteoblastos para que inicien la síntesis de osteoide.

La remodelación involucra un alto grado de acoplamiento en la secuencia constante entre la resorción y aposición ósea. Se ha propuesto que la expresión de moléculas de adhesión activadas por citocinas en las células endoteliales de los capilares óseos causa la adherencia de los precursores osteoclasticos, y que esto puede ser usado para señalar los sitios de remodelamiento. Las células endoteliales también participan en la formación del hueso. Nardelli y col (2006)<sup>9</sup> han reportado la expresión selectiva en células endoteliales de la microvasculatura humana, una proteína denominada “osteostatina” que inhibe la diferenciación de los osteoclastos a partir de los monocitos, inhibiendo la inducción de RANK. Esta proteína es un regulador de la población de osteoclastos y sustenta el importante papel del endotelio en la fisiología del hueso.

Blair y col (2004)<sup>10</sup> han propuesto la existencia de un mecanismo independiente del sistema RANK / RANKL / OPG que también estimula la osteoclastogénesis: el sistema de citocinas factor de necrosis tumoral alfa / Interleucina-1 / Interleucina-6 (TNF-alfa / IL-1 / IL-6), que actúa como un mecanismo de “salvación o escape” que se activa durante los estímulos inflamatorios.

El TGF- $\beta$  muy abundante en el hueso y las plaquetas, modula tanto la maduración de los osteoclastos, como de las células del estroma precursoras de osteoblastos, a las que atrae por quimiotaxis. Estimula la maduración de los osteoblastos y favorece la síntesis de matriz ósea al

mismo tiempo que inhibe la actividad de los osteoclastos<sup>11</sup>. También promueve la síntesis de OPG, considerándose una señal crucial entre las células que mantienen el remodelado óseo<sup>7</sup>. Desempeña un papel importante en el proceso de reparación de fracturas. El TGF-β es sintetizado por varios tumores y participa en la osteólisis asociada a neoplasias.

Existen otros péptidos, como las proteínas morfogenéticas óseas -PMO (*Bone morphogenic proteins* BMP), que se consideran miembros de la misma familia que el TGF-β. Tienen receptores específicos, estimulan la diferenciación osteoblástica e inducen la formación ósea y del cartílago durante el desarrollo esquelético. Como característica única, inducen la diferenciación de las células del tejido conectivo hacia células osteoprogenitoras<sup>7</sup>.

El reclutamiento de las células osteoprogenitoras es estimulado por las proteínas remodeladoras óseas producidas por las células estromales. Las BMPs también estimulan la diferenciación de los osteoblastos<sup>7</sup>.

## **REGULACIÓN HORMONAL DEL CALCIO**

La vitamina D proviene de precursores alimenticios como el 7-dehidrocolesterol de origen animal y el ergosterol de origen vegetal, en la piel estas sustancias son irradiadas por la luz ultravioleta del sol y se transforman en colecalciferol (vitamina D3) y erfosterol (vitamina D2) respectivamente. Estas sustancias se biotransforman en el hígado y riñones para producir las formas activas de la vitamina, la 2 dihidroxivitamina D3 y la 1<sup>a</sup>-25dihidroxivitamina D2. Estas últimas inducen la absorción del calcio en el intestino. Actualmente a esta vitamina se le considera una hormona, el calcitriol. La hormona paratiroidea (PTH) que aumenta la calcemia

estimulando la resorción y la resorción intestinal del calcio, estimula la biotransformación de la vitamina D a su forma activa.

La calcitonina, sintetizada por las células parafoliculares del tiroides inhibe la resorción y aumenta la calciuria. En el estudio de Reginster (2005) auspiciado por la OMS se analizó la prevalencia de la insuficiencia de esta vitamina en diferentes poblaciones y se encontró que más de la mitad de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentaban insuficiencia de vitamina D, con independencia de su edad, situación geográfica y latitud. Lo que sugiere que aún en las mujeres que habitan zonas geográficas con abundante exposición solar pueden tener bajos niveles de vitamina D y la suplementación de esta vitamina debe ser un componente esencial del tratamiento de la osteoporosis.

#### **FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS.**

Como una parte inevitable del ciclo vital, la pérdida de hueso ocurre en todas las mujeres posmenopáusicas independientemente de sus antecedentes raciales o étnicos. Las mujeres pueden empezar a perder hueso trabecular aproximadamente a los 35 años de edad y hueso cortical aproximadamente a los 40 años. Durante su vida, las mujeres pueden perder hasta el 30 % de su hueso cortical original, que forma los ejes de los huesos de las extremidades, y que representa aproximadamente 4/5 partes del esqueleto. También pueden perder hasta el 50% de su hueso trabecular que comprende los extremos de las extremidades y la mayor parte de los huesos planos del esqueleto<sup>12</sup>. El estudio de Berger y col (2008)<sup>13</sup> forma parte de un estudio multicéntrico, aún en proceso, sobre osteoporosis, en una gran cohorte de hombres y mujeres canadienses. Este autor examinó los cambios de la densidad ósea en el tiempo y como ésta se afecta con

tratamientos con antiresortivos. Berger ha corroborado que la densidad ósea empieza a declinar en forma acelerada antes de la menopausia y después de la pérdida acelerada que dura pocos años, ésta se hace lenta y constante para posteriormente, a partir de los setentas tanto en hombres como en mujeres, la pérdida de masa ósea se acelera nuevamente. El hallazgo de que la pérdida ósea acelerada se inicia en la premenopausia ha sido corroborado con otros estudios<sup>14</sup>. Ésta afecta al hueso trabecular más que al cortical<sup>14</sup>.

La probabilidad de un individuo de desarrollar osteoporosis como resultado de la pérdida de hueso depende, en alto grado, de la masa ósea máxima que había logrado en su juventud<sup>12</sup>. Una mujer promedio alcanza 5% menos masa ósea que los hombres, por lo que tienen menos reservas que los hombres cuando se inicia la pérdida de densidad ósea; además con la menopausia las mujeres pierden la acción protectora ósea de los estrógenos, pero las mujeres tienen una pérdida acelerada de masa ósea de cuatro a siete años antes de que declinen los estrógenos en la menopausia<sup>2,15</sup>. La pérdida premenopáusica de masa ósea no puede explicarse exclusivamente por la disminución de los niveles de estrógenos, se piensa que ésta puede relacionarse con la disminución de los niveles de otras hormonas que declinan en esa época de la vida y que antes se pensaba que sólo tenían función reproductora, como la hormona folículo estimulante (FSH), la activina y la inhibina, y que ahora se empiezan a relacionar con el recambio óseo<sup>15</sup> o con la PTH<sup>2</sup>. La pérdida acelerada a partir de los setentas se ha relacionado con una disminución del número de receptores intestinales para la vitamina D con el envejecimiento de la piel que reduce la síntesis de esta vitamina y con el aumento de la sensibilidad a los glucocorticoides endógenos<sup>16</sup>.

Los esteroides sexuales tienen una gran influencia en el metabolismo óseo y en el desarrollo de la osteoporosis. Los osteoblastos y los osteoclastos expresan receptores para los estrógenos, pero el

mayor efecto de los estrógenos es la inhibición de la resorción ósea<sup>7</sup>. Estas hormonas inhiben a gran parte de los factores estimuladores osteoclastogénicos y estimulan a los factores inhibidores de la osteoclastogénesis<sup>14</sup>.

Los estrógenos inhiben la proliferación y diferenciación de los precursores osteoclasticos y reducen la supervivencia de los osteoclastos maduros, promoviendo su apoptosis. Poseen efectos positivos sobre la proliferación y diferenciación de los osteoblastos e incrementan su supervivencia. En experimentos con osteoblastos, se ha reportado que disminuyen la expresión de mRNA para IL-6, IL-1 y TNF-alfa aunque no su expresión basal o constitutiva<sup>17</sup>. Existe evidencia de que la deficiencia de estrógenos incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias como: Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina 11 (IL-11), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos GM-UFC (granulocyte- macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) y la prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>), mismas que, incrementan la síntesis y maduración de osteoclastos<sup>14</sup>. También aumentan la secreción de OPG. La deficiencia de estrógenos da como resultado una disminución en la expresión de OPG, mientras que la terapia estrogénica previene esta disminución. Por tanto, es muy posible que la OPG desempeñe un papel preponderante en la acción antiresortiva de los estrógenos<sup>7</sup>.

Por otro lado, los estrógenos pueden modular el remodelado óseo a través de mecanismos indirectos mediados por cambios en el calcitriol o la PTH<sup>7,2</sup>.

En los últimos años ha emergido como regulador de la remodelación ósea el *óxido nítrico* (NO), producido a partir de la L-arginina por enzimas específicas NO-sintetasas (NOS). En el hueso se

han encontrado dos isoformas de la enzima, la NOSe (endotelial) y la NOSi (inducible). Su producción está modulada por varias citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1).

El papel fisiológico del NO en el hueso no es bien conocido. Probablemente en condiciones normales su papel sea esencialmente anabólico. El efecto protector de los estrógenos en ratas ooforectomizadas puede ser suprimido por inhibidores de NOS y los metabolitos de NO se elevan en mujeres posmenopáusicas bajo terapia estrogénica, por lo que se cree que el NO es el mediador de la acción protectora de los estrógenos sobre el esqueleto. Las estatinas, además de disminuir el colesterol, han aparecido recientemente como drogas con efecto anabólico sobre el hueso y esta acción parece también ser mediada por el NO<sup>7</sup>.

Es probable que, como en otros tejidos, el NO tenga un doble papel dependiendo de la concentración que alcanza y de la enzima que participa en su síntesis. El NO tiene un efecto bifásico en la resorción ósea osteoclástica. A bajas concentraciones parece relacionarse con una mayor resorción ósea inducida por IL-1, mientras una adecuada producción de NO a través de la acción de las enzimas constitutivas calcio dependientes, en los osteoclastos es fundamental para la función osteoclástica normal, como queda demostrado por el hecho de que los inhibidores de la síntesis de NO bloquean la motilidad y actividad de osteoclastos aislados. Sin embargo, la enorme producción de NO mediada por la NOS inducible, juega un papel importante en la pérdida de hueso inducida por citocinas e inflamación<sup>17</sup>.

El NO también tiene un efecto bifásico en la actividad osteoblástica. Así, pequeñas cantidades de NO producido por las enzimas constitutivas en el osteoblasto actúan como un estimulador autocrino del crecimiento del osteoblasto, mientras que altas concentraciones de NO, como las que se observan luego de la estimulación con citoquinas proinflamatorias, tienen potentes efectos

inhibitorios en la diferenciación y crecimiento del osteoblasto, acción que es parcialmente debida a los efectos proapoptóticos del NO en altas concentraciones. La producción de grandes cantidades de NO tras la activación de la NOS inducible desencadenada por diversas citocinas (TNFalfa, IL-1, etc.) podría contribuir a la depresión de la actividad osteoblástica que acompaña a algunos procesos inflamatorios<sup>17</sup>.

Keskin y Kilzitunç (2007)<sup>18</sup> cuantificaron en suero los niveles de NO en pacientes con fracturas de huesos largos sometidas a cirugía y encontraron que el NO se incrementa en cantidad considerable durante las 2 primeras semanas de la reparación de las fracturas, particularmente a las 6 horas, lo que evidencia la importancia del NO en el metabolismo óseo.

Algunos datos sugieren que el NO podría participar en el incremento de la actividad osteoblástica en respuesta a estímulos mecánicos<sup>7</sup>. Otros estudios indican que el NO derivado de la vía de la NOS media los efectos de las fuerzas mecánicas sobre los huesos que actúan conjuntamente con las prostaglandinas en la promoción de la formación de hueso y la supresión de la resorción ósea<sup>17</sup>.

Recientes descubrimientos de la endocrinología molecular hallaron una regulación central común para la remodelación del hueso, el peso corporal y la reproducción, mediada por la leptina. La leptina fue descubierta en 1994, es codificada por el gen ob, y producida principalmente por el tejido adiposo, aunque también puede ser secretada por otros tejidos. Su receptor se encuentra en diferentes órganos, lo que determina su amplia gama de funciones. Regula la masa corporal incidiendo directamente en el hipotálamo. Interviene en la remodelación del hueso. Regula la secreción de hormonas gonadotrópicas y esteroideas, por lo que tiene importancia en la entrada a la pubertad y declina con la edad.

Eleftherious y col (2005)<sup>19</sup> trabajando con ratones deficientes para el receptor adrenérgico Adrb2 presente en los osteoblastos demostraron que la leptina regula el control nervioso simpático de la remodelación y su integridad es necesaria para el aumento de la resorción causada por falla gonadal. Ellos comprobaron que la leptina tiene acción antiosteogénica mediadas por el Sistema Nervioso Simpático que favorece la resorción aumentando la expresión de RANKL en las células progenitoras de los osteoblastos, lo que favorece la diferenciación de los osteoclastos. A su vez la leptina controla la expresión del neuropéptido CART (regulador de la transcripción de la cocaína y las anfetaminas) que inhiben la resorción modulando RANKL. Los ratones deficientes para Adrb2 no incrementan la resorción si son castrados, lo que contrasta con el incremento en la resorción de los ratones ob/ob con hipogonadismo y tono simpático bajo. Esta discrepancia es explicada en parte porque CART controlado por leptina está abolido en los ob/ob<sup>19</sup>.

## **ASPECTOS CLÍNICOS**

La osteoporosis sin fracturas es asintomática. Pero una vez que el nivel de reducción de la masa ósea sea capaz de causar la fractura después de un traumatismo mínimo, la osteoporosis se convierte en un problema clínico y sus manifestaciones dependerán de la localización de éstas.

Las fracturas relacionadas característicamente con la osteoporosis son las de la extremidad proximal del fémur, las vertebrales y las de antebrazo distal (fractura de Colles, siendo la fractura por compresión vertebral la manifestación clínica más común de la osteoporosis. Independientemente de ello, el enfermo presenta igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad ósea.<sup>20</sup>

En la osteoporosis postmenopáusica, la deformidad de los cuerpos vertebrales que han generado



las fracturas por compresión, puede ocasionar una pérdida de aproximadamente 2 cm de talla. Conjuntamente, el dolor vertebral suele estar siempre presente, aumenta de forma progresiva en severidad, con el aumento en el número de fracturas vertebrales. El dolor se suele deber al colapso vertebral, sobre todo en la región dorsal y lumbar; típicamente se inicia de forma aguda y suele irradiarse a la cara anterior del abdomen, a través del flanco. Estos episodios pueden ocurrir después de flexiones súbitas, levantamiento de objetos o saltos aparentemente triviales; a veces, el dolor no se relaciona con traumatismos previos. El dolor aumenta con movimientos suaves como los cambios posturales en la cama. Así mismo, se presenta relajación de la musculatura abdominal, con protusión abdominal.

Una excesiva pérdida dental también es característica en la osteoporosis <sup>21</sup>.

Estas fracturas se asocian con una mayor mortalidad, invalidez y pérdidas económicas por atención médica multidisciplinaria, y el dolor de espalda, es el síntoma mas frecuente referido por los pacientes, y este a la vez es la causa más común de incapacidad durante sus vidas.

En México los costos estimados en el tratamiento de la osteoporosis y fractura de cadera se consideran, según un estudio reciente de Clark y col (2008) en un promedio de 4,365 dólares, dependiendo si se atienden en un sitio público o privado. Dada la prevalencia conocida de la osteoporosis, una estimación de los costos del tratamiento anual con medicamentos, dos consultas médicas y un estudio de densitometría, requerirá entre el 0.3 al 0.4% del producto interno bruto (cerca del 6% del gasto nacional en salud). Estas estimaciones no incluyen los costos de la rehabilitación, hospitalización ni los ingresos perdidos por los familiares que cuidan a los pacientes con secuelas. Estas cifras deben servir de reflexión sobre la importancia económica de la osteoporosis en nuestro país y justifica la importancia de la medicina preventiva para evitar no

solamente estas importantes erogaciones si no también evitar las complicaciones y la invalidez potencial.<sup>44</sup>

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. La depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia. La aparición de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los pacientes<sup>23</sup>.

### **PARÁMETROS DE CALIDAD ÓSEA**

Por calidad del hueso se entiende las características que configuran su resistencia. La calidad del hueso depende de la combinación equilibrada entre sus propiedades estructurales (el tamaño, la forma y la microarquitectura cortical y trabecular del hueso, así como el entramado de conexiones que lo conforman, la morfología, el grosor de las trabéculas y su conectividad, la porosidad y el grado de acumulación de microgrietas) y sus propiedades materiales (su composición mineral y el colágeno)<sup>24</sup>. El ciclo de la remodelación ósea que suele disminuir con la menopausia altera la calidad ósea.

### **VALORACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS**

El diagnóstico temprano es de gran importancia ya que la detección de osteopenia u osteoporosis permite iniciar medidas para detener la pérdida de masa ósea.

Los métodos para detección de la osteoporosis se aplican a mujeres mayores de 65 años o a las menores de esa edad con factores de riesgo asociados; no obstante, considerando que alrededor

del 30 % de las mujeres con baja masa ósea no presentan un riesgo clínico significativo, resulta conveniente tratar de hacer el diagnóstico a una mayor cantidad de mujeres, lo cual permitiría reducir el número de fracturas clínicas en la población.

Es importante evaluar los diferentes factores de riesgo y reconocer también la posible existencia de causas secundarias de osteoporosis asociadas al tipo I o posmenopáusico. La evaluación debe comenzar con la historia clínica. El examen físico debe incluir: peso y talla, estática vertebral y constatar si hay cifosis y/o puntos dolorosos. Recordar que la osteoporosis no produce dolor y por tanto, éste es el resultado de fracturas o aplastamientos.

Los estudios de laboratorio deben incluir: biometría hemática completa, calcio y fósforo sérico, electrolitos, creatinina, urea y pruebas de funcionamiento hepático. En caso de sospechar de otros desórdenes del metabolismo como por ejemplo el hiperparatiroidismo primario o secundario a falla renal, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, hipertiroidismo o hipercortisolismo, se podrá incluir a las hormonas tiroideas, la excreción de calcio en 24 horas, la velocidad de sedimentación glomerular, fosfatasa alcalina, niveles de hormona paratiroidea, calcitonina e hidroxivitamina D, así como la prueba de supresión con dexametasona u otras pruebas para evaluar el hiperadrenocorticismos, la electroforesis de proteínas séricas y de orina e, inclusive, la biopsia de médula ósea <sup>25</sup>.

No debemos dejar pasar causas secundarias importantes como los síndromes de mala absorción, la intolerancia al gluten, dietas con exceso de fibra, enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias del intestino o afecciones hepáticas.

## **MÉTODOS DE EVALUAR LA DENSIDAD ÓSEA EN LA OSTEOPOROSIS**

## ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

En el diagnóstico por imágenes, los estudios radiográficos son poco precisos para la identificación de pequeños cambios estructurales del tejido óseo producidos por alteraciones metabólicas, a lo cual se suman las dificultades propias de su interpretación, ocasionadas por la subjetividad del observador. La radiografía es útil para apreciar fracturas (por ejemplo colapso vertebral) sin embargo, el hecho que necesariamente deba ocurrir una pérdida de 30-40% de la masa mineral ósea antes de que radiológicamente se detecte osteopenia, no lo hace un método útil para el diagnóstico temprano de osteoporosis. Se ha reportado <sup>26</sup>, la presencia de anomalías en las vértebras sugestivas de osteoporosis en solamente el 20 % de 3 500 casos potenciales, mediante el estudio de rayos X de tórax laterales. Más recientemente, Wagner y col (2005) <sup>27</sup>, publicaron sus experiencias con respecto a la precisión diagnóstica de la radiografía digital en el diagnóstico de la osteopenia/osteoporosis, que sin embargo, no supera significativamente a la radiografía convencional.

## ABSORCIOMETRÍA DE FOTONES

Inicialmente la técnica era con un solo fotón lo cual permitía evaluar únicamente el contenido mineral óseo en sitios periféricos (calcáneo, radio ultra distal), posteriormente se desarrolló la técnica fotónica dual, que usa una fuente de radionuclidos con 2 niveles distintos de energía, que permite evaluar el esqueleto axial. Su uso se vio limitado por la larga duración del examen y la vida media corta de estos radionúclidos.

## **ABSORCIOMETRÍA DUAL DE RAYOS X -ADRX (DUAL ENERGY XRAY ABSORPTIOMETRY - DEXA)**

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) ha jugado un papel fundamental en la posibilidad de diagnosticar la osteoporosis antes de la aparición de fracturas y comenzar tratamientos efectivos. A mediados de la década de los 80, la densitometría ósea era usada principalmente para la investigación, pero a finales de esa misma década, la introducción de la absorciometría dual de rayos X (DEXA) comenzó a usarse en la práctica clínica. Con esta nueva técnica un tubo de rayos X es la fuente de 2 haces de diferente energía lo cual convirtió a esta técnica en una prueba de imagenología para medir la densidad mineral ósea.

El método consiste en hacer pasar los dos haces de rayos X con diferentes niveles de energía a través del cuerpo del paciente, en lugar de isótopos radiactivos como en el método dual de isótopos. Después de ser absorbidos por los tejidos blandos, los rayos atraviesan los huesos con dos grados diferentes de energía. Esta técnica permite evaluar la densidad mineral ósea tanto axial como periférica. La técnica DEXA es utilizada actualmente de manera muy amplia debido tanto a su alta precisión como a su reproducibilidad lo cual permite realizar pruebas controles en el mismo paciente (idealmente el control de densitometría ósea debe ser con el mismo aparato DEXA) así como a su baja radiación (10 mrem, menor al de una radiografía de tórax). Este método también se conoce como: gammagrafía absorciométrica dual de rayos X, gammagrafía de la densidad mineral ósea, gammagrafía DEXA y gammagrafía DMO.

La medición de la densidad mineral es el método de diagnóstico más común para evaluar la osteoporosis. Berger y col (2008)<sup>13</sup>, estimaron el promedio de los cambios en la densidad mineral en función de la edad en una población canadienses de 25 a 85 años, estratificando por sexo y uso

de agentes antiresortivos. Estudiaron longitudinalmente a una cohorte de 9423 pacientes a los que se les midió la densidad mineral ósea basal en la espina lumbar, toda la cadera y el cuello del fémur durante dos años. Se les volvió a medir a los 3 años y al grupo con una edad comprendida entre los 40 y 60 a los 5 años. Encontraron que la pérdida de masa ósea comienza en las mujeres entre los 40 y 44 años. Resultó particularmente rápida en la cadera y fue mayor en mujeres de 50 a 54 años que están haciendo la transición de la menopausia a las postmenopausia, con un cambio de -6.8% (intervalo de confianza de -7.5% a -4.9%) a los 5 años. El promedio de declinación, particularmente en la cadera, aumentó de nuevo en mujeres mayores de 70 años. La pérdida en los tres sitios del esqueleto comenzó a temprana edad (25-39 años) tanto en hombres como en mujeres. El promedio de declinación en la densidad ósea de toda la cadera fue casi constante entre los hombres de 35 y mayores y luego se incrementa entre los hombres mayores de 65. El uso de agentes antiresortivos se asoció con una atenuación de la pérdida de densidad ósea en ambos sexos entre los 50 y 79 años. En función de estos resultados ellos recomiendan que como el período de pérdida acelerada de densidad ósea en los huesos de la cadera ocurre tanto en hombres como en mujeres mayores de 65, en ausencia de factores de riesgo adicionales se debe repetirse el estudio de densitometría para diagnosticar osteoporosis cada 5 años en las mujeres que tomaron tratamiento de reemplazo hormonal.

La densitometría se le debe practicar a toda mujer que llega a la menopausia y a varones mayores de 60 años, a toda mujer con factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y en los casos de hiperparatiroidismo temprano.

Lo recomendable es medir la densidad mineral ósea en: columna lumbar (L1-L4), incidencia anteroposterior, cadera (cuello femoral) y antebrazo (radio ultradistal).

Existen equipos portátiles de DEXA periférico (DEXAp) los cuales miden la densidad mineral a nivel del antebrazo distal. Estos estudios han mostrado una correlación aceptable con el diagnóstico de osteoporosis de columna lumbar<sup>28</sup> .

La unidad de medida de la DMO es gramos de contenido mineral óseo (hidroxiapatita de calcio), por área en cm<sup>2</sup>, los cuales se convierten a un TScore, el cual compara la desviación estándar (DE) de la masa ósea de la persona en estudio con respecto a la media de adultos jóvenes, generalmente entre 30 a 40 años. La publicación del informe de la OMS definiendo la osteoporosis como un valor ( $Ts \geq 2,5$  en la columna, la cadera o el antebrazo fue otro hito en el diagnóstico de miles de pacientes que se podrían beneficiar con medidas de prevención y tratamiento.

La DMO de un hueso se considera normal cuando tiene un valor comprendido entre  $-1$  y  $+1$  desviaciones estándar (DE) con respecto a la media de un adulto joven. La baja densidad ósea u osteopenia, se establece cuando los valores de la DMO se encuentran entre  $-1$  y  $-2,49$  (TScore<sup>iv</sup>). Los criterios de la OMS incluyen una cuarta categoría, llamada osteoporosis severa, definida como una DMO por debajo de  $-2,5$  aunado a una fractura clínica concomitante. Existe otra norma para expresar la DMO, que es conocida como ZScore<sup>v</sup>, que hace referencia a la comparación de la DMO de la persona en estudio con el valor promedio de sus correlacionados en edad y sexo, y se expresa, en forma similar, como DE positivas o negativas<sup>29</sup>. Éste último valor debe utilizarse en pacientes niños ó jóvenes <de 30 años. Asimismo si es  $< -2.0$  DE, hay que descartar otras enfermedades que produzcan pérdida de masa ósea<sup>28</sup> .

---

<sup>iv</sup> TScore: es el valor de Ts, que es un estadístico de contraste. Se refiere en inglés, como Tscore. Es el valor que mide la diferencia entre la DMO del paciente y la medida de referencia en una población normal joven.

<sup>v</sup> ZScore: es el valor de Ts, que mide la diferencia entre la DMO del paciente y la medida de referencia, una población normal del mismo grupo etario y el mismo sexo.

No obstante, como el umbral varía según la edad y la zona ósea en estudio, además de que suelen usarse los valores máximos de DMO de la población de referencia joven, lo cual incrementa el diagnóstico de osteoporosis en las posmenopáusicas, actualmente se está desarrollando una valoración de riesgo equivalente para todas las zonas óseas basado en un gradiente de factores de riesgo para predecir las fracturas, no obstante, el criterio de la OMS prevalece. Por consiguiente, este umbral diagnóstico arbitrario debe ser claramente distinguido de la estrategia clínica que se desarrolla para evaluar el riesgo de fractura. Por tanto, siempre debemos asociar los valores densimétricos a otras variables independientes de riesgo de fractura, como lo son la edad o el antecedente previo de fracturas, entre otros. Ver Tabla 3.

**TABLA 3 CRITERIOS DE LA OMS PARA EL DIAGNÓSTICO CON DEXA**

<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>DMO</b>
NORMAL	Ts sobre -1
OSTEOPENIA	Ts entre -1 y -2.49
OSTEOPOROSIS	menos de -2.5
OSTEOPOROSIS SEVERA	Menos de -2.5 y fractura concomitante

La DEXA ostenta las siguientes ventajas:

- Permite el diagnóstico de osteoporosis



- Predice el riesgo de fractura
- Es útil para el control y seguimiento del tratamiento.
- Tiene exactitud aceptable y buena precisión.
- Su calibración es sencilla y estable.
- Hay procedimientos accesibles de control de calidad.
- La medición es rápida
- Baja irradiación al paciente
- Hay consenso sobre la interpretación de los Ts (recomendable usar siempre el mismo equipo en el seguimiento de los pacientes)
- Se dispone de rangos de referencia confiables (recomendable usar los patrones de referencia nacionales).

Luego del examen basal se recomienda repetir la DMO de control en un plazo no menor de 12 meses; para algunos autores no debería realizarse con una frecuencia menor de 1.4 años <sup>29</sup>. Berger (2008), como ya hemos señalado recomienda que se realice cada 5 años si las pacientes recibieron terapia antiresortiva en el período de la menopausia y no tienen factores de riesgo. Las mediciones cada 6 meses se pueden realizar en pacientes en corticoterapia crónica (altas dosis) debido a la alta tasa de pérdida ósea, la cual puede aproximarse a 20% en los primeros 6-12 meses de terapia <sup>28</sup>. Es importante evaluar siempre al paciente con el mismo equipo de densitometría.

Cada DE por debajo de 0 se correlaciona con una pérdida de masa ósea estimada en 10 %, y un riesgo de fractura duplicado. Pero el riesgo relativo de fractura se incrementa por un factor de 2 a

3 por cada década por encima de los 50 años y este riesgo relativo aumenta en 1,2 a 2 veces si existe historia familiar de fracturas en primer grado, en fumadoras, menarquía después de los 15 años o un peso menor de 57 kg. Las fracturas silentes también aumentan el riesgo de fractura, especialmente en aquellas mujeres que han perdido más de 2 cm de altura. En el Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis <sup>30</sup>, con una cohorte de 1 924 mujeres, el riesgo para una fractura vertebral se aumentó por un factor de 1,5 por cada reducción de 0,1 g/cm<sup>2</sup> del valor de la DMO central.

Por otro lado, sabemos que la DMO por sí sola no es suficiente para evaluar el riesgo de fractura y la eficacia del tratamiento, ya que en personas con niveles de DEXA iguales algunas se fracturan al caerse mientras que otras no lo hacen. Por esta razón, un concepto más preciso debe hacer referencia a la calidad del hueso. Por consiguiente, las nuevas tecnologías intentan determinar las propiedades del hueso, para asociarlo al grado de DEXA y establecer un riesgo de fractura más preciso <sup>31</sup>.

## **EL ULTRASONIDO**

El método consiste en pasar una onda de ultrasonido a una frecuencia entre 200 y 1000 KHz por la región en estudio. Para ello, se emplea un transductor emisor-receptor a cada lado del hueso a estudiar. Mide la atenuación ultrasónica de la banda ancha y la velocidad del sonido al atravesar el hueso. De esta manera, la dureza del tejido óseo cuantificada por el ultrasonido, tiene como parámetros de referencia la atenuación de la onda de ultrasonido (BUS<sup>vi</sup>), expresado en dB/MHz,

---

<sup>vi</sup> Los sensores ultrasónicos BUS de sirven para atenuar la onda ultrasónica y la detección segura de objetos o la medición de la distancia sin contacto. A tal fin evalúan el eco reflejado por el objeto o en nivel de llenado a captar, detectado por el convertidor ultrasónico y ampliado por el amplificador postconectado para convertirlo en una señal evaluable.

así como a la velocidad de transmisión del sonido (SOS), expresado en m/seg. Se combina la densidad ósea en términos de cantidad, con la organización del tejido, en términos estructurales, para dar como resultado las características del hueso: fragilidad, dureza y elasticidad. Es un método seguro, no causa radiación y es rápido; los instrumentos son portátiles lo cual permite su uso para campañas de tamizaje de osteoporosis. En este momento los equipos existentes miden la masa mineral a nivel del calcáneo y en los individuos en que la masa ósea se encuentre disminuida hay que hacer una evaluación posterior con una densitometría ósea completa (DEXA) para obtener el resultado definitivo. No se recomienda aún su uso para evaluar la respuesta al tratamiento <sup>28</sup>. Su principal desventaja es que no permite el estudio de los huesos que más se afectan con la menopausia: las vértebras y el fémur.

### **TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TAC)**

Tiene la ventaja de que mide selectivamente la densidad mineral ósea del hueso trabecular separando el hueso cortical del análisis y también de otros depósitos cálcicos extraóseos. Mide la densidad mineral ósea de manera volumétrica, mientras que DEXA lo hace como superficie. Tiene mayor costo que la DEXA y las dosis de radiación que utiliza son mayores, no sirve para evaluar fémur proximal. La correlación con el riesgo de fracturas las da mejor el DEXA pero tiene una mayor exactitud para el seguimiento de los resultados de la terapia <sup>28</sup>.

### **OTROS MÉTODOS**

Indudablemente, que otros procedimientos como la tomografía con emisión de positrones, la resonancia magnética nuclear (RMN) o el gammagrama óseo, se aplican poco en la clínica por su

elevado costo y baja reproducibilidad pero tienen la capacidad de diferenciar las fracturas vertebrales de la osteoporosis de las causadas por lesiones malignas o benignas de las vértebras.

Otros métodos en desarrollo involucran a los sistemas de distribución de polímeros sintéticos solubles en agua para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, a través de agentes como el octapéptido de ácido aspártico, con el objetivo de concentrar el polímero directamente en las zonas de resorción ósea, mientras el proceso es observado mediante RMN<sup>32</sup>.

### **LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL RECAMBIO ÓSEO**

El estudio de los marcadores del recambio óseo reviste suma importancia en la evaluación de los pacientes con osteoporosis, en cualquiera de sus variedades clínicas ya que reflejan directamente los cambios en el remodelamiento óseo. No son muy precisos para controlar la respuesta al tratamiento pero son útiles para evaluar la efectividad de la terapia a corto plazo y para determinar si existe una pérdida acelerada en la posmenopausia temprana. Nos permiten clasificar a los pacientes como de alto o bajo remodelamiento, predecir la pérdida de masa ósea, así como escoger la terapia a emplear, sea el uso de drogas que estimulen la formación ósea o el empleo de agentes antirresortivos. Su desventaja es que son muy variables.

Hay marcadores que miden la actividad enzimática de los osteoblastos o de los osteoclastos, de los productos de formación o de degradación de la matriz ósea (sobre todo el colágeno tipo I).

Ver Tabla 4

### **TABLA 4. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO**

<b>PROTEÍNAS OSTEABLÁSTICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteocalcina sérica</li> <li>• Fosfatasa alcalina sérica específica del hueso</li> <li>• Sialoproteína ósea II sérica</li> </ul>
<b>PROTEÍNAS DE FORMACIÓN DE COLÁGENO I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propéptido carboxiterminal del colágeno I sérico</li> <li>• Propéptido aminoterminal del colágeno I sérico</li> </ul>
<b>PROTEÍNAS OSTEOLÁSTICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfatasa ácida resístete a tartrato</li> </ul>
<b>PRODUCTOS DE LA DEGRADACIÓN DE LA COLÁGENA I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telopéptidos N y C terminales del colágeno I urinario con relación a la cratinina.</li> <li>• D-piridinolina urinaria</li> <li>• Hidroxiprolina urinaria</li> <li>• Desoxipiridinolinas urinarias libre y total</li> <li>• Telopéptido sérico de unión cruzada del colágeno tipo I</li> </ul>

Ningún marcador bioquímico es considerado ideal, los más empleados son la osteocalcina ósea para estimar la osteogénesis y las piridinolinas normalizadas con la creatinina urinaria y la hidroxiprolina urinaria para evaluar la resorción ósea<sup>33</sup>.

## **LA BIOPSIA ÓSEA**

Se emplea en investigación, ya que es una prueba invasiva. Es el mejor método para evaluar la calidad ósea. Con la biopsia, generalmente transiliaca, se realiza la histomorfometría y la reconstrucción cinética de la secuencia de remodelación. Con esta técnica se puede valorar el volumen y la superficie del osteoide y la tasa de mineralización cuantificada con luz ultravioleta, cuando se da un tratamiento. También se puede observar el grosor de la pared trabecular o la profundidad de la erosión. Un buen tratamiento evidencia una mineralización normal y un recambio óseo trabecular bajo <sup>34</sup>.

## **PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS.**

Aunque los fármacos que actualmente se usan en el tratamiento de la osteoporosis son antirresortivos, generalmente al afectarse la resorción también hay un efecto sobre la aposición. En el estudio de Velasco Murillo y col. (2007)<sup>20</sup> en una muestra de 4 162 mujeres de 45 a 59 años, la edad promedio de la menopausia fue a los 46.8 años. 57.7% tenía síntomas relacionados con la menopausia. Solamente el 18.45% estaban bajo tratamiento farmacológico, principalmente hormonal (53.3%), 11.1% de las cuales tuvieron efectos secundarios. Sólo 25.6% tenían conocimiento acerca de la osteoporosis relacionada con la menopausia y 26.6% conocían las medidas preventivas como hacer ejercicio físico y consumir alimentos ricos en calcio. Este trabajo evidencia la falta de información respecto a la prevención de la osteoporosis que existe en nuestro país y la necesidad de mejores opciones terapéuticas y preventivas con fármacos que tengan pocos efectos secundarios que favorezcan el apego al tratamiento y estimulen la osteogénesis además de inhibir la resorción.

El factor principal en la patogenia de la osteoporosis posmenopáusica es la deficiencia estrogénica con consecuencias plenamente reconocidas sobre la resorción y la formación óseas, de donde el tratamiento de elección descansa en los esteroides sexuales (estrógenos y progestágenos) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) sobre el hueso. Estas sustancias, las primeras, hormonas esteroides sexuales y las segundas, compuestos sintéticos no hormonales, interactúan con el receptor estrogénico con un efecto principalmente antiresortivo, inhibiendo la actividad excesiva del osteoclasto y secundariamente estimulando la actividad osteoformadora del osteoblasto. El resultado de este proceso es el equilibrio en la unidad de remodelado óseo con la disminución de la velocidad de destrucción del hueso. Estos fármacos ofrecen ventajas adicionales de proveer de protección cardiovascular y en el caso de los SERM protegen contra el cáncer de mama. La terapia hormonal de reemplazo con estrógenos o combinada con progestinas es el tratamiento de primera elección para prevenir y tratar la osteoporosis postmenopáusica. Para mejores resultados el tratamiento debe ir acompañado de una dieta adecuada y ejercicio físico moderado. Los suplementos minerales sobre todo los de calcio y magnesio así como la vitamina D y sus metabolitos son especialmente útiles en la osteoporosis senil y también en la postmenopausia.

La calcitonina es una hormona calciotrópica producida por las células parafoliculares del tiroides. Los osteoclastos tienen receptores para esta hormona que tiene acción inhibitoria sobre la actividad de estas células. La calcitonina produce la desaparición del borde de cepillo de los osteoclastos, inhibe la remoción de colágeno mineralizado y aumenta la incorporación de calcio al hueso. Esta hormona se ha usado con éxito en el tratamiento de la osteoporosis postmanopáusica y otras formas de osteoporosis<sup>1</sup>.

La hormona paratiroidea (PTH) promueve la resorción ósea por lo que puede considerarse la hormona que causa la osteoporosis. Los osteoblastos poseen receptores para la PTH que cuando son activados por la hormona estimulan a estas células a sintetizar RANKL y a inhibir la secreción de OPG. Sin embargo la PTH ha sido aprobada en 2002 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en mujeres y hombres con alto riesgo de fractura, incluyendo aquellos con fractura osteoporótica previa y en la presencia de múltiples factores de riesgo o fracaso de otros tratamientos. Esto se debe al hallazgo de que la administración intermitente de la PTH tiene un efecto anabólico sobre el hueso. Se cree que las dosis intermitentes estimulan la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y este factor a su vez estimula la diferenciación de nuevos osteoblastos<sup>4</sup>. En el estudio Framingham sobre el corazón, las mujeres con mayor concentración de IGF-1 tuvieron la mayor densidad ósea en la columna vertebral, las caderas y las muñecas<sup>4</sup>. El tratamiento debe ser reservado a pacientes con alto riesgo debido a la necesidad de una inyección diaria, su alto costo y la posibilidad del riesgo de osteosarcoma (observado en ratas que recibieron altas dosis)<sup>21</sup>.

Aunque la dieta tiene cierto efecto sobre las concentraciones de Factor de Crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), los niveles de IGF-1 están genéticamente determinados. Los trabajos de Rosen y col (2004)<sup>4</sup> con cepas de ratones que poseen una marcada diferencia en la densidad ósea demuestran que el 60% o más de la densidad ósea está genéticamente determinada. Estos hallazgos adquieren mayor relevancia si consideramos que las concentraciones de IGF-1 normalmente altas que protegen de la osteoporosis también correlacionan con un mayor riesgo para el cáncer de mama, próstata y probablemente de colon, por lo que en el futuro los niveles de IGF-1 en suero podrán usarse para conocer el riesgo para estas enfermedades.



En la última década han surgido muchos medicamentos para la osteoporosis que han demostrado su eficacia antifracturas, por lo que el manejo clínico de la osteoporosis es más sofisticado y complejo.

Medicamentos no hormonales como los bifosfonatos, son agentes sintéticos inhibidores de la resorción ósea. Los bifosfonatos son análogos no metabolizados de pirofosfato. Se desarrollaron a partir de 1968 con los trabajos de Fleisch en 1968 (citado por Marx 2003)<sup>35</sup>. Estos fármacos tienen afinidad sobre el tejido óseo inhibiendo el recambio de este tejido. Actúan sobre los osteoclastos a través de un receptor de membrana o de una enzima intracelular inhibiendo su quimiotaxis, acortando su vida media e induciendo su apoptosis, se unen a la superficie de los cristales de hidroxapatita, principalmente en sitios de remoción ósea.

El uso más extendido actualmente ha sido en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades del metabolismo óseo y ante los buenos resultados se empezó a aplicar en el tratamiento de patologías oncológicas que afectan a los huesos para inhibir la progresión de las mismas, representando actualmente una parte importante del arsenal terapéutico contra estas enfermedades y con una tendencia a aumentar más su uso<sup>36</sup>.

Estudios a gran escala en poblaciones seleccionadas al azar han demostrado que los bifosfonatos más potentes como el alendronato y el risendronato no sólo previenen la pérdida de densidad ósea si no que en la mayoría de los pacientes la incrementan en un 5 a 10% a los tres años, lo que puede parecer modesto, pero es suficiente para reducir el riesgo de fracturas vertebrales, cadera y Coles en un 50% a los 3 años<sup>2</sup>.

El ranelato de estroncio combina la inhibición de la resorción ósea y la estimulación de la formación de hueso. Además es la única droga que ha demostrado una extensa eficacia

antifractura en personas de más de 80 años<sup>37</sup>. A corto plazo los átomos de estroncio se adsorben en la superficie de los cristales de hidroxiapatita y a largo plazo se intercambian con el calcio óseo y puede permanecer en el hueso durante años. En cultivo de tejidos aumenta la formación de hueso, la proliferación de los precursores de los osteoblastos y la síntesis de colágena y disminuye la resorción al inhibir la diferenciación de los osteoclastos y su actividad de resorción. Tiene efectos secundarios relacionados con el riesgo de trombosis, embolias pulmonares y pérdida de memoria. No se sabe que pasa con el estroncio a largo plazo<sup>37</sup>.

Aunque se consideraba a los bifosfonatos como un grupo de drogas relativamente seguras, en los últimos años han aparecido reportes de casos de algunos pacientes con neoplasias sometidos a tratamiento endovenoso con bifosfonatos, principalmente pamidronato y ácido zolendrónico, que presentaron una alteración ósea similar a la osteomielitis que la mayoría de los autores denominaron Osteonecrosis de los Maxilares (ONM) asociada a Bifosfonatos<sup>36</sup>. Los bifosfonatos orales son menos potentes que los endovenosos, la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0.01 -0.04 %), el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo<sup>38</sup>.

Se ha sugerido que estos fármacos al inhibir la remodelación ósea no permiten la reparación de las microfracturas que ocurren en el maxilar y la mandíbula como resultado del estrés constante transmitido al periodonto por las fuerzas de la masticación. Hay estudios que evidencian que los bifosfonatos administrados por vía intravenosa son importantes inhibidores de la neoangiogénesis capilar, ya que inhiben el factor de crecimiento del endotelio vascular<sup>39</sup>.

Manolagas y col (2004)<sup>41</sup> han propuesto que los estrógenos actúan mediante receptores nucleares en las células de los órganos reproductores (vía genotrópica), pero en las células del hueso y otros tejidos actúa por otros receptores en una vía no genotrópica. Manolagas diseñó y sintetizó una molécula semejante a los estrógenos denominada estren, más efectiva que los estrógenos para aumentar la masa ósea pero que no tiene acción sobre el aparato reproductor. Esta molécula ha resultado igualmente eficaz que la testosterona en aumentar la densidad ósea en ratones castrados y no tiene efecto en las vesículas seminales. Estos hallazgos sugieren que el estren puede convertirse en un nuevo fármaco para los que Manolagas ha propuesto el nombre de ANGELS por sus siglas en inglés (*activators of nongenomic estrogenlike signaling* - activadores semejantes a los estrógenos de las señalizaciones no genómicas).

La enzima NOSe, junto a la PGE2 que también es mediadora del efecto de las fuerzas mecánicas sobre el esqueleto, promueve la formación de hueso e inhibe la resorción. En experimentos animales los donadores de NO aumentan la masa ósea y hay evidencias preliminares de que estos agentes también pueden influenciar el recambio óseo en humanos. Estos datos sugieren que la vía de la L arginina/NO y los donadores de NO representan una posibilidad promisoriosa novedosa en la prevención y tratamiento de la osteoporosis<sup>42,43</sup>. La OPG también ha dado resultados promisorios. Así mismo la vía de las Leptinas y su receptor ofrecen características favorables para la búsqueda de nuevos fármacos que prevengan la disminución de la DMO.

## **MANEJO NUTRICIONAL**

Una dieta balanceada es la base de un adecuado desarrollo y funcionamiento óseo, así como el mantenimiento integral del estado de salud. Es indispensable un adecuado consumo de calcio y

vitamina D tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis y cualquier otra terapia deberá recomendarse en adición, y no en sustitución de estos requerimientos.

El calcio es el nutriente más importante para lograr el máximo de masa ósea requerida para prevenir y tratar la osteoporosis. Las mujeres entre 19 y 50 años deben consumir 1 g de calcio por día y las mujeres mayores deben aumentar esa dosis y consumir 1.2 g por día. Entre los alimentos ricos en calcio se encuentran los productos lácteos como el queso, el yogurt, la leche, también los charales, gramíneas y vegetales.

La vitamina D es muy importante en la prevención de la osteoporosis, ya que incrementa la absorción intestinal del calcio y su reabsorción en el riñón y es necesaria para mantener los niveles de calcio y fósforo indispensables para la mineralización del osteoide. Como ya mencionamos esta vitamina empieza su biotransformación en la piel bajo la acción de la radiación ultravioleta del sol, por lo que las ancianas y las mujeres con poca exposición al sol y aquellas con dietas deficientes en esta vitamina son las de mayor riesgo de tener una deficiencia de esta vitamina. También las personas de piel oscura tienen menos penetración de los rayos ultravioleta del sol y biotransforman menos vitamina D.

Esta vitamina se ingiere con los alimentos en la forma de precursores, en la piel el 7-dihidrocolesterol se convierte en colecalciferol (provitamina D3) y el ergosterol en ergocolesterol (provitamina D2). Estas provitaminas se transforman en el hígado y en el riñón en las formas activas de la vitamina D.

Los alimentos que contienen esta vitamina son la leche enriquecida con vitamina D, derivados lácteos como la mantequilla, la yema de los huevos y el aceite de hígado de pescados.

Los ácidos grasos poliinsaturados de 18 átomos de carbono como los ácidos grasos esenciales linoleico, de la familia de los n-6 ácidos grasos poliinsaturados y el alfa-linolénico de la familia de los n-3 ácidos grasos poliinsaturados, reducen la resorción e incluso pueden contribuir a la formación ósea. Al ser ingeridos estos ácidos son convertidos en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con mayor actividad bioquímica, conocidas como LC-PUFA (long chain polyunsaturated fatty acid), esta conversión es lenta o incompleta en el hombre, porque los consume con la dieta, por lo que se les considera esenciales (Dmczynski y col 2009)<sup>45</sup>.

El ácido araquidónico (AA) es un n-6 LC-PUFA de 20 átomos de carbono, es un ácido graso esencial que se encuentra en las membranas celulares.

La liberación del ácido araquidónico (AA) o de otros ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono de las membranas celulares (el icosatrienoico y el ecosapentanoico) es la primera fase de la síntesis de los metabolitos que en conjunto reciben el nombre de eicosanoides y que tienen una definida e importante participación en las diversas etapas del proceso inflamatorio. En los seres humanos la mayor parte derivan del ácido AA. Los eicosanoides deben considerarse autacoides (hormonas de acción local y breve), que se forman muy rápidamente, actúan localmente y después se degradan espontáneamente o son destruidos enzimáticamente ().

Los eicosanoides, son sintetizados por dos clases de enzimas: mediante la ciclación e incorporación de oxígeno molecular debido a la enzima ciclooxigenasa se producen las prostaglandinas (PGs) y el Tromboxano (TXA). Mediante las enzimas lipoxigenasas se producen compuestos intermedios hasta dar diversos productos con el grupo hidroxil-peroxi en posiciones distintas: eucotrienos y lipoxinas. Así mismo, el metabolismo del AA puede generar diversos

ácidos grasos modificados como el 15-hidroxicicosatetraenoico (15-HETE) al que se le ha atribuido un posible carácter antiinflamatorio (Dmczynski y col 2009)<sup>45</sup>.

La síntesis de PGs ocurre en forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas de distribución muy amplia. La primera enzima es la ciclooxigenasa o endoperóxido. Existen tres isoformas de esta enzima COX-1, COX-2 y COX-3. La primera se expresa en forma constitutiva en casi todas las células pero COX-2 no, y puede ser inducida por citocinas, factores de crecimiento y endotoxinas, efecto que es bloqueado por la administración de corticosteroides. La tercera, de distribución más limitada, se sintetiza en las células endoteliales del hipotálamo y se relaciona con la reacción febril (Weiler y col 2005)<sup>46</sup>

Las COX actúan sobre el AA y provocan dos acciones diferentes: una que oxigena y produce una estructura en anillo y forma el endoperóxido cíclico PGG<sub>2</sub> y una actividad peroxidasa que transforma PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>. Los endoperóxidos G y H son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos: las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> o la prostaciclina PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub> (Tromboxano A<sub>2</sub>) (Weiler y col 2005)<sup>46</sup>

Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios denominados endoperóxidos cíclicos a partir del AA, pero la biotransformación depende de la batería enzimática que posean. Las plaquetas sólo pueden sintetizar TXA<sub>2</sub> pero el bazo y el pulmón, todos los eicosanoides. (Weiler y col 2005)<sup>46</sup>

En muchas condiciones crónicas, existe un desequilibrio en estos procesos y se origina una sobreproducción de PGE<sub>2</sub>, desencadenando una reacción inflamatoria crónica, que a su vez tiene efectos a largo plazo sobre la salud de los huesos. Los niveles bajos de la PGE<sub>2</sub> inducen el incremento de las concentraciones del factor de crecimiento semejante a la insulina que es un

poderoso estimulador del crecimiento de huesos, cartílagos y músculos, pero en concentraciones elevadas invierten este efecto y reducen la formación de hueso y aumenta la resorción ósea (Dmczynski y col 2009)<sup>45</sup>.

Durante la modelación ósea, un predominio de PGE2 origina una reducción del crecimiento del esqueleto, mientras que durante la remodelación conduce a la osteoporosis, de ahí la importancia del controlar sus concentraciones. Una estrategia nutricional, consiste en enfatizar la importancia de suministrar ácidos grasos poli-insaturados específicos para lograr este objetivo.

A partir del AA se sintetizan también los ácidos eicosapentanoico (EPA) y el dihomogammalinoléico, que compiten con el AA por los sitios de unión de las ciclo y lipooxigenasas, respectivamente, disminuyendo, sin llegar a prevenir totalmente, la producción de la serie 2 de eicosanoides que incluye a las PGE2, por lo que el consumo elevado de pescado ayuda a lograr este objetivo. (Dmczynski y col 2009)<sup>45</sup>. El suplemento de ácidos grasos poliinsaturados específicos puede optimizar los mediadores necesarios para un óptimo proceso de modelación y remodelación ósea. El empleo de los ácidos de este tipo ha tenido efectos beneficiosos sobre el metabolismo óseo y las enfermedades osteoarticulares.

## REFERENCIAS

1. Murillo U.A. Osteoporosis y Climaterio. SAM Climaterio. Libro 3. México 2001
2. Rosen Clifford J. Restoring aging bones. *Scientific American* 2004; 14;3:71-77.
3. INEGI. “Estadísticas a propósito del día mundial de la población”. Datos Nacionales.  
<http://www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/default.asp?c=269&e>.

4. Mendoza R, Escalante P, Martínez Z, Cleofás M, Arriola R. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Detección por densitometría periférica. *Rev. Med. IMSS*. 2003; 41 (3): 193-202
5. Pacheco GM, Chavez AD, Diaz GP y Col. Factores de riesgo en pacientes con osteoporosis en el Centro Nacional de Rehabilitación. *Revista Mexicana de Rehabilitación* 2000; 12:28-31
6. Kartsogiannis V, Wah K. Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004; Volume 228, Issues 1-2. 30.
7. Riancho JA, Gutiérrez GA. Factores. Reguladores de la Resorción Ósea. *Rev. Metabolismo Óseo y Mineral* 2003; 1(2):51-66.
8. Montenegro S, Pedroza J, Vargas F, y Col. Metabolismo óseo, actualización. *Revista de Posgrado de la IV Cátedra de Medicina* 2002; No. 117.
9. Nardelli B, Zariskaya L, McAuliffe, y Col. Osteostat/Tumor Necrosis Factor Superfamily 18 Inhibits Osteoclastogenesis and is selectively expressed by vascular endothelial cells. *Endocrinology* 2006; Vol 147, No 170-78
10. Blair C, Athanasou N, Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. *Histol Histopathol*. 2004; 19(1):189-99.
11. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biology of the cell*. 4a. ed. Garland Science. 2002



12. Kelly A, Houtwed CW, Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia. Programa de Autoevaluación y Actualización Científica. Unidad 3: La Deficiencia de estrógeno y la Menopausia. 1996
13. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, y Col. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ* 2008; 178:1660-8.
14. Riggs L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *Clin Invest* 2000; 106 (10): 1203-1204
15. Martin TJ, Gaddy D. Bone loss goes beyond estrogen. *Nat Med* 2006; 12:612-3.
16. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, y Col. Osteoblastic 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002;17:979-86.
17. Van't Hof Rob J. and Ralston Stuart H. Nitric oxide and bone. Review article. *Biomed Pharmacother* 2006; May; 60 (4): 147-1.
18. Keskin D y Kilzitunç A. Time dependig changes in serum Nitric Oxide levels after long bone fractures. *Tohoku J Exp Med* 2007;213,283-289
19. Eleferious F, Deok J, Takeda S, y col. Leptin regulation of bone resorption by sympathetic nervus system and CART. Letter to Nature.. 24 March 2005. Vol 434
20. Díez P.A. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. Medicine. 2006; 9 extr. 1:8-14. España.

21. Rico L.H, Hernandez D. Manifestaciones clínicas de la Osteopenia-Osteoporosis. *Medicine* 1998; 7(86):4031-4033
22. Aguilera A, Guerrero A, Méndez T, Milian F. Efecto del calcio dietético vs el citrato de calcio sobre marcadores bioquímicos convencionales en mujeres perimenopáusicas. *Salud Pública Méx* [online]. 2005, vol.47, n.4, pp. 259-267.
23. Sosa H.M, Díez P. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Medicine*. 2006; 9 extr. 1:8-14.
24. O'Brien FJ, Brennan O, Kennedy OD, Lee TC. Microcracks in cortical bone: How do they affect bone biology? *Curr Osteoporos Rep*. 2005;3:39-45.
25. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6ª edición. EE.UU: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
26. Hernández Hernández JL, Fidalgo González I, López- Calderón M, Olmos Martínez JM, González Macías J. Diagnosis of osteoporosis by lateral chest X-ray. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:734-73
27. Wagner S, Stabler A, Sittek H, Bonel H, Laeverenz G, Reiser MF, et al. Diagnosis of osteoporosis: Visual assessment on conventional versus digital radiographs. *Osteoporos Int*. 2005;25:44-49.
28. Sánchez A, Salica D, Diagnóstico de osteoporosis basado en DXA:¿Qué datos normativos deberían usarse? *Rev Metab Óseo Min* 2003; 1(4):99-102.

29. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, y cols. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006;9:4-14.
30. European Prospective Osteoporosis Study, (EPOS) Group. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2212-2221
31. Friedman AW. Important determinants of bone strength: Beyond bone mineral density. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:70-77.
32. Yuzawa Y, Ebara S, Kamimura M, Tateiwa Y, Kinoshita T, Itoh H, et al. Magnetic resonance and computed tomography-based scoring system for the differential diagnosis of vertebral fractures caused by osteoporosis and malignant tumors. *J Orthop Sci.* 2005;10:345-352.
33. Movsesyan L, Tankó LB, Christiansen C. Osteoporosis and the menopause. *Cont Clin Gynecol Obstet.* 2002;2:13-21.
34. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:720-726.
35. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
36. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc.* 2005 Feb;71(2):111-3.

37. Rizzoli R. Osteoporosis: non-hormonal treatment. *Climateric*. 2007. Oct; Suppl 2:74-8
38. Ruggiero SL, Bhoomi Mhrotra, Rosemberg T, Emgroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
39. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart J, y cols. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharm Exp Ther* 2002;302:1055-61.
40. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Colombel M. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
41. Manologas S, Kousteni S, Chen J. y col. Kinase-mediated transcription, activators of nongenotropic estrogen-like signaling (ANGELS), and osteoporosis: a different perspective on the HRT dilemma. *Kidney Int Suppl*. 2004 Oct; (91):S41-9.
42. Van't Hof Rob J. and Ralston Stuart H. Nitric oxide and bone. Review article. *Biomed Pharmacother* 2006; May; 60 (4): 147-1.
43. Wimalawansa SJ. Expert Opin Pharmacother. Nitric oxide: new evidence for novel therapeutic indications. 2008 Aug; 9(11): 1935-54.
44. Clark P, Carlos F, Barrera C, Guzmán J, Maetzel A, Lavielle P, et al. Direct costs of osteoporosis and hip fracture. An analysis for the Mexican healthcare system. *Osteoporos Int*. 2008;19:269-76.[[Medline](#)]

45. Damczynski et al. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products effects on pathophysiological biomarkers in patients with arthritis. *Br J Nutr.* 2009. May; 101 (10) 1517-26. (Medline)
46. Weiler H. et al. Maternal and cord blood long-chain polyunsaturated fatty acid are predictive of bone mass at birth in healthy term-born. *Pediatric Res.* 2005. Dec. 58(6): 1254-8.