

POLICLINICO UNIVERSITARIO “FELO ECHEZARRETA MULKAY”

ANATOMOFISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Lic. Judith Cabrera Gonzalez¹, Dr. Osvaldo Barrios Viera²

1. Licenciada en Enfermería. Residente 3er año de Fisiología Normal y Patológica Humana. Profesora Instructora
2. Especialista I grado en Cirugía General. Profesor Instructor

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica en la que se describe la Anatomofisiología ósea en la osteoporosis. Basándonos en los conocimientos más actuales de la fisiología normal y patológica. Exponiendo los factores que influyen en la consecución de un pico de masa ósea adecuada, regulación de la resorción ósea, de la formación ósea y del remodelado óseo. Incluyendo los marcadores bioquímicos del remodelado óseo y la patogenia de la enfermedad. Para ello se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EBSCO, HOST, DOYMA y la Literatura internacional de Medicina de los años 1989 hasta la fecha; también se incluyen algunos clásicos de la temática, localizados en los órganos de información del Sistema Nacional de Ciencias Médicas.

Descriptores DeCS: **OSTEOPOROSIS; REMODELACIÓN ÓSEA**

INTRODUCCIÓN

El tejido óseo constituye uno de los sistemas mayores del organismo, constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Entre sus funciones destacan: servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, así como constituir un gran reservorio de iones como el calcio, que se liberarán de forma controlada, acorde a las necesidades de cada momento, y por último, no por ello menos importante, servir de almacenaje activo de la médula ósea, interaccionando con las células precursoras de la hematopoyesis.

Para desempeñar tales funciones, el hueso posee una organización anátomo-funcional que lo hace

ser un tejido muy activo, contrariamente a su apariencia.

Existen dos fases principales en la composición ósea:

- Orgánica, constituida en más del 90% por fibras de colágeno tipo I, que se agrupan en forma especializada para originar la "matriz ósea" u osteoide. El resto, lo constituyen proteínas no colágenas tales como osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas, etc., cuyas funciones no se conocen exactamente.
- Inorgánica, representada por cristales de calcio y fósforo, conocidos como hidroxapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Estos cristales se depositan sobre la matriz orgánica, la cual adquiere así la dureza típica del hueso. El 65% del peso seco del hueso está dado por esta fase mineral.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida como: arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones y mineralización correctas. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas, con sus importantes costos sanitarios y sociales. En este sentido, las estadísticas publicadas son preocupantes; la probabilidad de que una persona de 50 años desarrolle una fractura de cadera durante su vida es del 14 % para mujeres blancas y del 5 a 6% para varones. ¹

Así como el 25% de las mujeres posmenopáusicas desarrollarán algún tipo de deformidad vertebral ². Simplemente estas pinceladas epidemiológicas nos hacen comprender la magnitud del problema, ya que buena parte de estas fracturas se van a seguir de largos períodos de hospitalización, salpicados de complicaciones, disminución de calidad de vida, pérdida de jornadas de trabajo, etc., costos tanto directos como indirectos, que multiplicados por la población de riesgo suponen una cifra importante. Tampoco es pequeño el costo de los diversos estudios diagnósticos, para seleccionar la población de riesgo, así como los tratamientos ensayados, dada la magnitud de la población susceptible de tratar; por lo que es imprescindible ajustar los parámetros de costo-eficacia y costo-beneficio, para adoptar políticas adecuadas, basadas en la evidencia ³. En este aspecto no debemos olvidar que la salud del hueso refleja tanto la genética como la biografía de cada individuo, por lo que sería recomendable la educación poblacional sobre hábitos saludables desde el punto de vista óseo (alimentación, ejercicio, tóxicos, etc.).

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente, de los trastornos que afectan a todo el esqueleto, y es una causa importante de morbilidad en el anciano. Lo cual nos motivó a realizar esta revisión con el objetivo de actualizar los conceptos anatomofisiopatológicos de esta enfermedad.



www.orthoinfo.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread...

DESARROLLO

FISIOPATOLOGÍA ÓSEA Y DE LA OSTEOPOROSIS.

En la osteoporosis, la masa ósea por unidad de volumen disminuye, pero la relación entre ambas fases, orgánica y mineral, se mantiene. Esta relación puede alterarse en otras enfermedades óseas metabólicas; por ejemplo, en la osteomalacia el osteoide está aumentado, pero con una mineralización insuficiente.

El último componente propio del hueso son sus células, de las cuales existen tres tipos principales:

- Osteoblastos, de origen mesenquimático, encargados de formar hueso a través de la síntesis del osteoide y de controlar su mineralización.
- Osteoclastos, derivados de la línea granulocítica-macrofágica de la hematopoyesis, encargados de destruir hueso en sitios específicos.
- Osteocitos, que son osteoblastos inactivos, incorporados en el osteoide mineralizado.

En el hueso de un adulto normal, observado por microscopia de luz polarizada, las fibras de colágeno se disponen preferencialmente en capas, formando una estructura típicamente laminar. Ello permite la mayor densidad de colágeno por unidad de volumen y como resultado de esta organización, el hueso laminar tiene una mejor competencia mecánica, adaptándose a las fuerzas aplicadas. Cuando esta orientación se pierde y el colágeno se dispone en forma aleatoria, tal tipo de hueso se llama "hueso trenzado" (del inglés *woven bone*). Este último tipo óseo es de menor resistencia al trauma y es típico de observar en situaciones de gran actividad metabólica del hueso, como en la reparación de fracturas, enfermedades óseas metabólicas (osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget) o tumores.

Respecto a su organización estructural, se reconocen dos tipos de hueso: cortical y trabecular. Cada hueso está conformado por uno o ambos tipos de estructura.

El hueso cortical es un hueso denso o compacto, con gruesas capas de osteoide calcificado, que se ubica en la diáfisis de huesos largos y en los platillos vertebrales.

En contraste, el hueso trabecular está compuesto de numerosas espículas óseas que atraviesan las cavidades medulares de los huesos planos y metafisis de huesos largos y abunda en los cuerpos

vertebrales.

Aunque el 80% del esqueleto está constituido por hueso cortical, es el hueso trabecular el que determina más de la mitad de la actividad metabólica del esqueleto. Esto último se debe a que el recambio o actividad metabólica del hueso es un evento de superficie (interfaz entre la matriz y el espacio extracelular) y la razón superficie/volumen del hueso trabecular es mucho más alta que la del cortical. Como será discutido más adelante, la osteoporosis puede resultar de la pérdida de hueso cortical, trabecular o de ambos.

La osteoporosis se ha definido como: “una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que comportan un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas”⁴. Esta definición subraya que además de la masa ósea, la estructura del hueso también juega un importante papel patogénico en las fracturas. No obstante, no es sencillo cuantificar estos aspectos, tanto en estudios clínicos como epidemiológicos, por lo que la OMS ha propuesto una definición basada en la densidad mineral ósea, cualidad fácilmente cuantificable, aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos en que la densidad mineral ósea es igual o menor a 2,5 desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna, caderas o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas⁵. Este parámetro corresponde al T-score 2,5, en los estudios de densidad mineral ósea. No está claro cómo aplicar este criterio diagnóstico en otros grupos, como pueden ser: niños, varones y distintos grupos étnicos; debido a las claras diferencias que existen entre ellos, tal y como se ha demostrado también en otras poblaciones, como la española, por ejemplo respecto a la influencia del sexo en la densidad mineral ósea⁶.

Los cambios de masa ósea se ha asumido que son secundarios a cambios en el balance entre la resorción y formación óseas, procesos generalmente acoplados, con matizaciones, a lo largo de la vida; así durante la infancia y adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década, tras la cual, habitualmente, la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea.

Los mecanismos patogénicos que se han implicado en el desarrollo de una baja masa ósea son⁷:

1. Fallo en la consecución de un pico de masa ósea óptimo; aspecto, en parte condicionado genéticamente, sobre el que influyen diversos factores ambientales: estilo de vida, dieta, actividad física, etc. durante la etapa de crecimiento esquelético.
2. Incremento en la resorción ósea. Mecanismo implicado en la mayoría de pacientes con osteoporosis; con una regulación compleja, como analizaremos más adelante, en la que influyen citoquinas de síntesis local, aspectos hormonales típicos de la edad (déficit de estrógenos, hiperparatiroidismo secundario, etc.), cambios en la respuesta al ejercicio, etc.
3. Formación ósea inadecuada, bien por resorción excesiva, que no permite la formación de nuevo hueso, al perderse parte de los elementos en la que ésta se sustenta; bien por alteración de la regulación osteoblástica, por factores locales o sistémicos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONSECUCCIÓN DE UN PICO DE MASA ÓSEA ADECUADO.

El tejido óseo, al igual que el resto de tejidos del organismo humano, sufre un proceso de crecimiento y desarrollo, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta.

Éste es un proceso dinámico, en el que están implicados los procesos de modelado (control del crecimiento y morfología del hueso) y remodelado (equilibrio entre resorción y formación). El momento culminante del desarrollo, en el que se llega al máximo de mineralización ósea, parece alcanzarse en la tercera década de la vida; a partir de la cual se constata una pérdida progresiva, que va a ser variable, en dependencia de los hábitos dietéticos, ejercicio, tóxicos, enfermedades, etc. Por ello, desde el punto de vista de la prevención de la osteoporosis, no sólo va a ser importante conseguir que la pendiente de pérdida de densidad ósea sea lo menos pronunciada posible, sino también conseguir la mayor masa ósea factible, en el periodo crítico de crecimiento y desarrollo.

El estudio de las diversas etapas evolutivas en la formación ósea ha recibido gran interés, si bien todavía los resultados de los trabajos realizados son conflictivos, ya que todavía no se ha estandarizado el método ideal de estudio en estas fases.

Así la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) está muy influida por los cambios de tamaño del hueso y del tejido circundante ⁸, que se ha intentado mejorar utilizando sistemas de corrección ⁹. La tomografía axial computarizada permite eliminar algunas de las limitaciones del método anterior ¹⁰ y están pendientes de estandarización otros métodos como la Resonancia Magnética Nuclear y Ecografía.

La edad exacta en la que se llega a conseguir el pico de edad ósea, por los estudios realizados con las limitaciones comentadas, parece diferir entre el esqueleto axial y el apendicular, así como entre hombres y mujeres. El esqueleto axial, en mujeres, parece llegar al pico de masa ósea en la segunda década de la vida, poco después del momento de la consecución de la madurez sexual ¹¹, sin embargo sigue siendo controvertido si se incrementan las dimensiones transversales en las vértebras de varones, tras haber concluido el crecimiento longitudinal, en la edad adulta ¹². En el esqueleto apendicular se aprecian importantes diferencias, con edades del pico de masa ósea, que se ha descrito oscilan desde los 18 a los 35 años ¹³.

El tamaño del esqueleto y la densidad mineral ósea son similares en niños y niñas en edad prepuberal, sin embargo entre el comienzo de la adolescencia y la edad adulta la masa esquelética se duplica. La tasa de incremento de altura y remodelado óseo son más intensos en el comienzo de la pubertad, con una ganancia de masa ósea del 25% en los 2 años de mayor velocidad de crecimiento, para declinar progresivamente.

El patrón de crecimiento entre niños y niñas difiere claramente; así los niños siguen manteniendo un crecimiento prepuberal unos 2 años más de media que las niñas y el pico de crecimiento puberal dura 4 años en lugar de 3 ¹⁴. Estas diferencias comportan que los niños culminen esta etapa con un 10% más de altura y un 25% de masa ósea. Tras el pico de velocidad de crecimiento, en ambos sexos, se llega al 90 % de la talla adulta, con sólo el 57% de la densidad mineral ósea; llegando al 90% aproximadamente a los 18 años ¹⁵.

El esqueleto humano está formado por un 85% de hueso cortical y un 15% de hueso esponjoso,

siendo este último el más dependiente de los cambios hormonales del periodo puberal, con mediación de hormonas sexuales y posiblemente de hormona de crecimiento (GH) y su mediador el factor de crecimiento insulínico I (IGF-I).

El hueso cortical, por ejemplo las diáfisis de los huesos largos, crece en longitud por osificación endocondral de los cartílagos de crecimiento, sin embargo, el mecanismo de crecimiento en grosor viene determinado por aposición subperióstica de nuevo hueso, controlando el grosor del hueso un complejo mecanismo de resorción y aposición de tejido óseo en la superficie endostal. Se ha asumido, generalmente, que el crecimiento de la diáfisis del fémur es dependiente de factores mecánicos de carga, lo que se confirma por la inexistencia de diferencias entre sexos, si se correlaciona con el tamaño corporal; frente a las diferencias encontradas en los casos de osificación endocondral, como los cuerpos vertebrales, en cuya mineralización no parece influir las cargas mecánicas que soporta ¹⁶.

Además de las diferencias que hemos comentado en la consecución del pico de masa ósea, según sexos y tipo de hueso, existen unos determinantes que van a influir en las diferencias individuales que se aprecian en los estudios poblacionales ¹⁶:

– Genética. En los estudios poblacionales realizados se ha apreciado que las 3/4 partes de la varianza en el pico de masa ósea es atribuible a la genética; convergiendo los datos de estudios madre, hija, hermanas, gemelos, etc. No obstante la herencia de la osteoporosis no sigue un patrón monogénico, sino que se considera una patología poligénica, que procede de la interacción de alelos polimórficos comunes con múltiples factores ambientales ¹⁷.

– Etnia. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de fracturas es mucho menor en personas de raza negra que en los caucásicos; apreciando en estudios mediante tomografía computarizada que la densidad y el tamaño de los huesos es mayor en los primeros, tanto en el esqueleto apendicular como axial ¹⁸. Existen datos limitados respecto a otras razas, pero parece que los jóvenes asiáticos e hispanos tienen una masa ósea similar a los caucásicos.

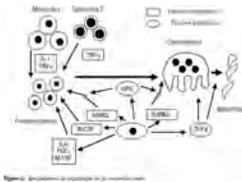
– Ejercicio físico y calcio dietético.

– Situación hormonal. El crecimiento y desarrollo esquelético requieren de una interacción adecuada de diversas hormonas: hormonas sexuales, GH, IGFs y hormonas tiroideas. La existencia de osteopenia en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico confirma la importancia de las hormonas sexuales en la adquisición de masa ósea. El receptor androgénico media los efectos de la testosterona en el hueso, pero su función hormonal suele ejercerse después de su transformación a estrógenos, tras su aromatización, por lo que se puede considerar a los estrógenos como las hormonas sexuales más importantes en el desarrollo esquelético. De hecho, en varones con déficit de aromatasa se aprecia una osteoporosis grave, asociada a un fenotipo que incluye: estatura alta, caracteres sexuales secundarios normales y retraso en el cierre de los cartílagos epifisarios ¹⁹. Los niños con déficit de GH presentan un retraso en la mineralización ósea, en parte condicionada por el menor tamaño de sus huesos; el efecto de esta hormona, en su mayor parte está mediada por IGF-I. La función tiroidea también va a ser importante en esta fase de desarrollo, así las niñas con hiperfunción tiroidea presentan una disminución de masa ósea, tanto a nivel de columna lumbar, como en el esqueleto apendicular.

- Estilo de vida. Además de los comentados, otros factores también pueden limitar la adquisición de masa ósea, tales como la vida sedentaria, cada vez más frecuente en adolescentes que están incrementando el tiempo en actividades como ver televisión, uso de ordenadores, videojuegos, etc. También el inicio del tabaquismo a una edad temprana influye en la mineralización ósea.

REGULACIÓN DE LA RESORCIÓN ÓSEA

- El proceso de resorción ósea está controlado por una compleja interacción entre las células osteoblásticas y osteoclasticas (Fig. 1) WWW.orthoinfo.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread....



Las células encargadas de este proceso son los osteoclastos, células multinucleadas que proceden de precursores de la hematopoyesis, de la línea monocito-macrofágica, activadas por las células del estroma, de la línea osteoblástica, que expresan el ligando del activador del receptor de NFκB (RANKL), el efector paracrino para la activación de osteoclastos buscado durante largo tiempo. El RANKL, tras unirse a su receptor (RANK) en los proosteoclastos, estimula de forma potente todos los aspectos de la actividad osteoclastica: aumenta la diferenciación, incrementa la actividad y disminuye la apoptosis de los osteoclastos. El RANKL es necesario y suficiente para la activación osteoclastica, requiriendo de otros factores permisivos. A la interacción RANKL-RANK se opone el señuelo del receptor osteoprotegerina (OPG), que evita la activación de los osteoclastos, ligando al RANKL e impidiendo su unión al receptor²⁰. Para la osteoclastogénesis también es necesario el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), que pueden sintetizar los osteoblastos, que se liga al receptor c-fms, incrementando la replicación de los osteoclastos.

El papel de las citoquinas sigue siendo controvertido, explicando la interacción de las células de la médula ósea con las células de la línea osteoblástica; así la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y prostaglandina E2 parecen incrementar la activación osteoclastica; sin embargo el factor de crecimiento transformado β, transforming growth factor β, (TGF β) reduciría la pérdida ósea, incrementando la apoptosis de los osteoclastos³⁶.

Las hormonas sistémicas, que estimulan la resorción ósea, generalmente, no actúan directamente sobre los precursores de células osteoclasticas, sino sobre las células del estroma-osteoblásticas. Tanto la parathormona (PTH), 1,25 dihidroxi-vitamina D y las hormonas tiroideas (HT), incrementan la expresión de RANKL en este tipo celular, así como, en algunos casos, inhiben la

síntesis de OPG con un efecto neto de incremento de la resorción ósea ⁷. El efecto de los estrógenos parece ser indirecto, a través de la regulación de diversos mediadores, ya que su papel de control en el sistema RANKL-RANK, se lleva a cabo exclusivamente incrementando los niveles de OPG efecto que se potencia con su papel supresor sobre la síntesis de: IL-1, IL-6, PGE2, GM-CSF y TNF, frenando la diferenciación y activación de los proosteoclastos. Los estrógenos también actúan sobre los osteoclastos ya activados, incrementando su apoptosis, tanto directamente como potenciando la síntesis de TGF ^{2,1}.

La otra hormona que influye sobre la resorción ósea, la calcitonina, inhibe directamente la actividad osteoclástica, si bien de forma transitoria, por un fenómeno rápido de regulación (downregulation) de sus receptores, expresados sobre los osteoclastos.

En la tabla 1 se anotan los principales factores fisiológicos, que pueden afectar directamente la actividad osteoblástica (formación ósea) y osteoclástica (resorción ósea).

Tabla 1. FACTORES QUE AFECTAN LA RESORCION OSEA		
	Aumentan	Disminuyen
A. Endocrinológicos		
	1. Calcitriol 2. PTH / PTHrP 3. Tiroxina	1. Esteroides gonadales (andrógenos y estrógenos) 2. Calcitonina
B. Paracrinos / Autocrinos		
	1. Factores de crecimiento (TNF, TGF β , M-CSF) 2. Interleukinas (IL—1, IL—4, IL—6, IL—11) 3. Prostaglandinas	1. Citokinas (IFN, IL—4, IL—13)

Además de los mecanismos comentados, cuyo papel individualizado todavía no está muy claro en la patogenia de la osteoporosis, existen otros factores locales, que pueden condicionar el nivel de resorción ósea; por ejemplo, un nivel elevado de calcio, en el borde en cepillo de los osteoclastos, es capaz de inducir su apoptosis.

El proceso de resorción puede llegar a incrementar la fragilidad ósea, más allá de lo esperable simplemente por la disminución de la densidad mineral.

En las espículas del hueso esponjoso se producen erosiones, durante la resorción así como aumento de porosidad en el hueso cortical; si el fenómeno se repite varias veces en el mismo territorio, el resultado será de pérdida del armazón, sobre el que debería sustentarse el fenómeno acoplado de formación ósea, y también discontinuidad de las espículas. Además, el proceso de formación ósea requiere más tiempo que el de resorción, por lo que si el recambio óseo está muy acelerado, se compromete la mineralización, con posterior incremento de la fragilidad del hueso

(figura 2).

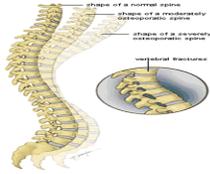


Figura 2. Estadios de la fragilidad ósea. WWW.orthoinfo.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread...

Todo ello explicaría la asociación, independiente de otros factores, del riesgo de fracturas con una tasa elevada de resorción ósea (valorada por marcadores bioquímicos); así como que la inhibición terapéutica de la reabsorción puede conseguir resultados, en cuanto a la prevención de fracturas, superiores a los esperables por el mero aumento de la masa ósea (22).

REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN ÓSEA

Además de los mecanismos ya comentados: alteraciones en la consecución del pico de masa ósea y de la resorción ósea, en la patogenia de la osteoporosis también puede jugar un papel importante la incapacidad de sintetizar hueso, de forma equilibrada, con las necesidades del tejido óseo.

Ya hemos comentado previamente, que durante la infancia y adolescencia, el proceso de resorción ósea está claramente aumentado, sin embargo, la formación, fundamentalmente por modelado óseo (formación de hueso nuevo sin requerir resorción ósea previa), es capaz de superarlo, con resultado de aumento de masa ósea.

Las células implicadas en la formación de hueso, los osteoblastos, proceden de las células del estroma, que han sufrido un proceso de diferenciación mediante la interacción de factores locales y sistémicos; con evidente plasticidad en los precursores, que pueden madurar hacia osteoblastos o adipositos, en dependencia del estímulo a que se ven sometidos. Así la activación de los receptores PPAR es capaz de inducir la maduración de las células del estroma hacia adipositos²³, sin que pueda descartarse un papel regulador de la leptina, hormona segregada por éstos. Entre las hormonas que regulan la actividad osteoblástica, parece que las que representan un papel más importante son: GH y sus mediadores y las hormonas sexuales. A la IGF-1 se le ha atribuido un papel central en el desarrollo de osteoporosis, ya que sus niveles disminuyen progresivamente con la edad, apreciando, en algunos estudios clínicos, una clara asociación entre osteoporosis y disminución de IGF-1²⁴. Dada la compleja regulación del transporte de IGFs y sus proteínas transportadoras – receptores (IGFBPs) –, a diferentes IGFBPs se les han atribuido papeles contrapuestos de estímulo (IGFBP-5) o inhibición (IGFBP-4), de la actividad osteoblástica. Las hormonas sexuales parecen influir también en la formación ósea, si bien dado su importante papel en la resorción ósea y la compleja regulación de ambos procesos por factores locales, todavía su papel no está claramente definido²¹.

Desde el punto de vista hormonal, la disminución de la formación ósea parece ser el mecanismo

patogénico fundamental de la osteoporosis inducida por corticoides, si bien no está claro que el incremento de corticoides juegue un papel patogénico en la osteoporosis primaria.

Las células de la línea osteoblástica segregan diversos factores de crecimiento: unos actúan como mitógenos y otros como modificadores funcionales. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), miembros de la superfamilia TGF, tienen la función de inducir la diferenciación de las células osteoblásticas, incrementando el pool de células maduras, siendo reguladas por factores locales²⁵ (tabla 2).

Tabla 2.		
FACTORES QUE AFECTAN LA FORMACION OSEA.		
	Aumentan	Disminuyen
A. Endocrinológicos		
	1. Calcitriol 2. Esteroides gonadales (andrógenos y estrógenos) 3. GH / IGF 4. PTH	1. Glucocorticoides
B. Paracrinós / Autocrinós	1. Factores de crecimiento (TGF β , FGF, PDGF) 2. Proteínas morfogenéticas óseas 3. Prostaglandinas (PGE2)	

En la regulación osteoblástica también se han implicado otros factores de crecimiento como: fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor; péptidos como activina, inhibina, amilina, etc; factores de transcripción de una familia de factores de transcripción hematopoyética, factores de señalización como el low-density-lipoprotein receptor-related protein-5, etc⁷. No obstante, su papel dista mucho de estar aclarado en cuanto a la patogenia de la osteoporosis primaria.

REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

La formación de hueso comienza *in utero* y continúa durante la infancia y adolescencia hasta la madurez esquelética, a través de los procesos de osificación endocondral, intramembranosa y subperiosteal. La osificación endocondral determina el crecimiento longitudinal del esqueleto, mientras que la amplitud del mismo deriva de los otros dos tipos de osificación. Es en estas etapas cuando la forma del hueso puede ser cambiada o modelada en respuesta a estímulos mecánicos o fisiológicos, acomodándose a las líneas de estrés a que son sometidos.

Después de la madurez esquelética y durante toda la vida restante, el hueso es renovado a través

de la destrucción continua de pequeñas cantidades del mismo (resorción ósea) y reemplazo de éstas por hueso nuevo (formación ósea). Este proceso se denomina remodelamiento óseo y asegura la mantención de la masa esquelética, como también la existencia de hueso mecánica y metabólicamente competente, al reparar daños estructurales (microfracturas) y permitir un flujo de iones con el espacio extracelular. Gracias a este proceso, considerado como un programa de mantención preventivo de la salud ósea, un 10% del esqueleto es renovado anualmente.

Aunque por razones didácticas hemos separado los procesos de resorción y formación óseas, estos procesos están altamente acoplados, sin mecanismos independientes de regulación. La actividad de los osteoclastos y osteoblastos se combina en la denominada unidad multicelular básica (BMU).

Estas unidades miden de 1 a 2 mm de longitud y 0,2 a 0,4 mm de anchura, compuestas por osteoblastos, osteoclastos, rama capilar, rama nerviosa y tejido conectivo asociado. En los adultos humanos se inician unos 3 a 4 millones de estas unidades cada año, funcionando simultáneamente aproximadamente 1 millón, en cada momento.

Los osteoclastos se adhieren al hueso (origen), producen una excavación (laguna de Howship), que penetra hacia el objetivo de hueso que va ser reparado (progresión) y entra en reposo (terminación).

En el hueso cortical se produce un túnel, que posteriormente será rellenado (sistema Haversiano), mientras que en el hueso esponjoso se produce un excavado de las trabéculas. Tras la apoptosis de las células osteoclásticas, los osteoblastos se adhieren y cubren el área excavada y segregan el osteoide, que posteriormente será mineralizado. Todavía no está totalmente aclarado si la activación de los osteoblastos se produce en serie, es decir cuando ha concluido el papel de los osteoclastos, o en paralelo, activación simultánea, controlada posteriormente por factores locales y hormonales. La esperanza de vida de una BMU es de 6 a 9 meses, la velocidad de resorción 25 m/día. El tiempo de supervivencia de los osteoclastos es de 2 semanas y el de los osteoblastos de 3 meses. El intervalo de sucesivos remodelados en la misma localización de 2 a 5 años, con un recambio del esqueleto del 10% anual ²⁶.

En la osteoporosis postmenopáusica, el déficit de estrógenos incrementa la frecuencia de activación de las BMU, con un recambio óseo acelerado; se produce un imbalance del remodelado, prolongándose la fase de resorción (por reducción de la apoptosis osteoclástica) con acortamiento de la fase de formación. También se produce un incremento de los osteoclastos reclutados, con incapacidad de los osteoblastos de rellenar el espacio generado ²¹.

Además del control hormonal, parece que las fuerzas biomecánicas pueden jugar un papel importante en la génesis de la osteoporosis. Así Frost sugirió la existencia de un mecanostato, sensible a los cambios de carga esquelética, capaz de adaptar la masa ósea y su distribución a las fuerzas mecánicas medioambientales. Con una carga normal se mantiene la actividad de las BMU en el modo denominado de conservación esquelética. Si aumentan las cargas se induce formación ósea, mediante modelado y depósito de masa ósea sobre las superficies del hueso. Sin embargo, si se mantienen bajas cargas de forma crónica, se induce el modo de remodelado óseo denominado de desuso, incrementándose el recambio en todas las superficies óseas, con pérdida

neta de hueso en la superficie endostal.

Los hallazgos encontrados tras la disminución de estrógenos son muy similares a los del modo denominado de desuso, por lo que se ha hipotetizado que el déficit de estrógenos podría alterar el nivel de equilibrio del mecanostato, con disminución de la sensibilidad del sensor, hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio ²⁷.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO

Las patologías encuadradas dentro de la enfermedad ósea metabólica, tal como la osteoporosis que nos ocupa, se caracterizan por un desacoplamiento en el proceso de remodelado óseo, bien por incremento de la resorción, disminución de la formación o ambos procesos simultáneamente; por lo que es del mayor interés disponer, además de los datos clínicos y los estudios de imagen, de métodos bioquímicos que nos permitan conocer la situación funcional ósea, de cara al screening, diagnóstico, indicaciones terapéuticas y seguimiento más correcto.

En años recientes se han caracterizado componentes celulares y extracelulares del tejido óseo que reflejan específicamente tanto la formación como la resorción óseas, que son no invasivos, relativamente baratos e interpretados correctamente, herramientas muy útiles para el estudio de la enfermedad ósea metabólica.

Clásicamente se han subdividido en marcadores de la formación y de la resorción, si bien algunos de estos marcadores pueden reflejar ambos procesos ²⁸. Vamos a analizar cada uno de estos marcadores, indicando sucintamente su utilidad y limitaciones.

Marcadores de formación ósea

1. Fosfatasa alcalina específica del hueso. Se determina en suero, mediante inmunoensayo con anticuerpos monoclonales.

Presenta una importante variabilidad interindividual, pero con variabilidad intraindividual baja y no se influye por la dieta.

Es una de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, que se diferencian por su composición en carbohidratos. Aproximadamente los niveles circulantes de fosfatasa alcalina total proceden en un 50% de hueso y otro 50% de fuente hepática.

2. Osteocalcina. Es una proteína sintetizada por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos. Se caracteriza por contener tres residuos del aminoácido ligador de calcio: ácido gammacarboxiglutámico y se determina por inmunoensayo. Se considera un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica, si bien en parte puede derivar de la resorción ósea. Sus niveles siguen un ritmo circadiano, con los valores más elevados por la mañana y no se influye por la dieta.

3. Propéptidos del procolágeno, amino y carboxiterminales, del colágeno tipo 1. Son fragmentos procedentes de la ruptura del colágeno tipo 1 recién formado por endoproteinasas. Se considera que reflejan la fase colágena de la formación ósea, si bien también pueden proceder de otros tejidos (piel, tendones, cartílago, válvulas cardíacas, grandes vasos, etc.). Siguen un ritmo

circadiano y no están influidos por la dieta. Se determinan en suero, mediante inmunoensayo.

Marcadores de resorción ósea

1. **Hidroxirolina.** Es un aminoácido presente en todos los tipos de colágeno, liberado tras su ruptura enzimática, excretándose aproximadamente el 10% por orina. Su falta de especificidad, la necesidad de determinarlo en orina de 24 horas, y la fuerte influencia, en sus niveles, del colágeno ingerido en las 24 horas previas ha obligado a reemplazar su determinación por otras más específicas.

2. **Galactosil-hidroxisilina y glucosil-galactosil-hidroxisilina.** Ambos se sintetizan durante la síntesis de procolágeno, el primero sobre todo del colágeno óseo.

No se metabolizan y sus niveles se artefactan menos por la dieta. De momento no se pueden determinar directamente por inmunoensayo, lo que ha limitado su amplia utilización clínica.

3. **Puentes de piridinolina y desoxipiridinolina.** Estos puentes son lugares de unión entre las moléculas de colágeno tipo 1. Cuando el colágeno se metaboliza pueden liberarse puentes de piridinolina o desoxipiridinolina (libres o asociados a péptidos) o bien formando parte de los telopéptidos amino (N-terminal) o carboxiterminal (C-Terminal) del colágeno, como veremos a continuación. Los puentes de piridinolina son abundantes en varios tejidos, considerándose marcadores más específicos del recambio óseo los puentes de desoxipiridinolina. Pueden medirse por inmunoensayo directo, no se influyen con la dieta y no son metabolizados.

4. Los **puentes de telopéptidos** hacen referencia a los productos de degradación del colágeno, con puentes procedentes bien de la región amino o bien carboxi terminales. Pueden determinarse tanto en sangre como en orina, si bien los niveles de fragmentos carboxiterminales pueden estar muy influidos por la ingesta, por lo que deben determinarse siempre en ayunas, desventaja que no presentan los procedentes de la región aminoterminal.

5. **Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b.** Es sintetizada y secretada por los osteoclastos durante la resorción activa del hueso. Puede determinarse mediante inmunoensayo en plasma y sus niveles no se influyen por la dieta.

6. **Sialoproteína ósea.** Es una fosfoproteína no colágena muy abundante en el hueso. Es sintetizada tanto por osteoblastos como por algunos osteoclastos, si bien recientemente, gracias a la posibilidad de utilizar un inmunoensayo específico, se ha demostrado que refleja procesos asociados con la resorción ósea.

El papel preciso de los marcadores bioquímicos en el manejo de la osteoporosis no ha sido claramente establecido en la actualidad, ya que es necesario resolver algunos aspectos todavía confusos. Uno de los más importantes es la elevada variabilidad de las determinaciones, además de la propia del ensayo.

Las determinaciones están muy influidas por la edad, sexo, función gonadal, comidas, ritmos circadianos y ciertas medicaciones (corticoides, anticomieles, cumarinas, anticonceptivos, etc)

²⁹. Cuando existe tanta variación es necesario llevar a cabo determinaciones seriadas, teniendo en

cuenta para la valoración evolutiva el concepto del “mínimo cambio significativo”, es decir que el cambio apreciado sea superior al esperable por la propia imprecisión de la medida, para poder ser valorable. En los marcadores de formación ósea la variación debería ser superior al 25%, mientras que en los casos de valoración de la resorción, más variable, los cambios deben superar el 60 a 80% ²⁸.

Hasta la actualidad no se ha conseguido demostrar una clara relación entre los cambios en los marcadores del recambio óseo después del tratamiento y la reducción en el riesgo de fracturas; sin embargo, hasta la publicación de trabajos más concluyentes ²⁸, se estima que la determinación de marcadores del recambio óseo pueden ser útiles para:

- Valorar el riesgo de fracturas en pacientes ancianos.
- Valorar la respuesta terapéutica a los agentes antirresortivos, tales como los estrógenos y bifosfonatos.
- Identificar a los pacientes con un elevado recambio óseo (para predecir una rápida pérdida ósea).

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

En una perspectiva amplia, este tema requiere referirse a la resultante última de la osteoporosis, la fractura y no atenerse exclusivamente a la definición operacional de la misma (baja masa ósea).

El carácter multifactorial de la osteoporosis es mejor comprendido al analizar la Figura 3, la cual representa la relación entre el riesgo de fractura, específico para distintas edades, y la masa ósea determinada en el antebrazo ³¹.

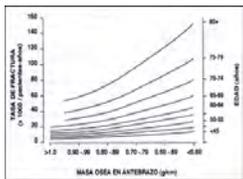


Figura 3. Patogenia de la fractura osteoporótica. La expresión clínica de la osteoporosis, la fractura, resulta de la interacción entre factores que determinan fragilidad ósea aumentada frente al trauma, así como de otros que favorecen la exposición a este riesgo. www.orthoinfo.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread...

Tres conclusiones derivan de este estudio:

- El riesgo de fractura se relaciona inversamente con la masa ósea.
- Independiente de la masa ósea, el riesgo de fractura también aumenta con la edad.
- El mismo grado de pérdida de masa ósea tiene mayor impacto a mayor edad.

De hecho, la figura muestra que la edad tendría mayor significación que la masa ósea en el riesgo de fractura. La explicación para ello es que la edad en estudios de este tipo representa el agregado de factores esqueléticos relacionados y no relacionados con la masa ósea, así como también factores extraesqueléticos, todos los cuales concurren para la ocurrencia de la fractura

osteoporótica.

FACTORES ESQUELÉTICOS.

Masa ósea disminuida. La masa o densidad ósea es el determinante del riesgo de fractura mejor estudiado y da cuenta de la mayor parte de la resistencia ósea al trauma. Es necesario considerar que en este artículo masa ósea y densidad ósea son utilizadas como sinónimos desde el punto de vista clínico. En estricto sentido ello no es válido, ya que masa ósea se refiere a cantidad de hueso por unidad de volumen y la densidad ósea se desprende de la exploración bidimensional (área) de un sitio esquelético específico. Aunque la importancia relativa de la masa ósea ha disminuido en el último tiempo, estimándose actualmente que explica alrededor del 50% del riesgo observado de fractura, su determinación es todavía la principal herramienta para el manejo clínico de la osteoporosis. La disminución de la masa ósea puede resultar de una menor masa ósea máxima alcanzada durante el crecimiento esquelético o de una pérdida ósea aumentada, en etapa adulta.

La masa ósea máxima se alcanza en un 90% al final de la pubertad y en un 10% restante en la década siguiente. Su principal determinante es la herencia, la cual explica casi el 70% de la variabilidad entre los sujetos. Polimorfismos en los genes que codifican para el receptor de vitamina D y colágeno tipo 1 explican parte de la influencia genética. En todas las razas, la masa ósea máxima del varón es mayor que la de la mujer, lo que se debe a la edad más tardía en que el hombre completa la pubertad y a la existencia en éste de mayor aposición ósea subperióstica, específica de andrógenos. Estas diferencias condicionan el riesgo también distinto de sufrir osteoporosis entre ambos sexos. Sujetos de raza negra alcanzan mayor masa ósea máxima que asiáticos y éstos a su vez mayor que los caucásicos.

Los determinantes no genéticos de la masa ósea máxima son factores relacionados al crecimiento, necesarios para que se exprese a cabalidad el potencial genético de la masa ósea máxima e incluyen influencias endocrinológicas, nutricionales y mecánicas. Así, por ejemplo, una ingesta nutricional adecuada, no sólo en nutrientes como calcio y vitamina D, sino también en proteínas, calorías, zinc y otros, como también el ejercicio regular, son fundamentales para el objetivo mencionado.

Por otro lado, la ocurrencia de enfermedades crónicas, tales como hipogonadismo, tratamiento esteroidal prolongado, enfermedad celíaca, insuficiencia renal y otras, afectarán la posibilidad de obtención de la masa ósea máxima. Mientras más tempranamente en el desarrollo sean corregidos los déficit en estos determinantes no genéticos, mayor será la posibilidad de contrarrestar su influencia negativa sobre el esqueleto.

Una vez alcanzado el máximo de masa ósea, se asiste a un período de estabilidad de la misma, producto de un remodelamiento óseo acoplado, que perdura hasta poco antes de los 40 años. Posteriormente, las mujeres sufren dos fases de pérdida ósea, mientras que los hombres sólo una. En mujeres, en la década siguiente a la menopausia se asiste a una pérdida acelerada y autolimitada de hueso, que involucra pérdida desproporcionada de hueso trabecular (20-30%) versus el cortical (5-10%). Esta pérdida se relaciona directamente con el hipopostrogenismo de la postmenopausia y fue denominada inicialmente, por el grupo del Dr. Riggs de la Clínica Mayo, como "osteoporosis involutiva tipo I". El hipopostrogenismo condiciona pérdida de la masa ósea

por mecanismos directos e indirectos, los cuales se explican en detalle en el artículo sobre terapéutica de este Boletín. Concomitante a esta pérdida acelerada de masa ósea, se inicia una fase continua y lenta de pérdida de hueso, que perdura indefinidamente, común a ambos tipos de hueso e involucra pérdida adicional del 20-30% de la masa ósea, de similar proporción en hueso trabecular y cortical respectivamente. Esta fase, lenta y continua, es similar para ambos sexos y se relaciona con falla de la actividad osteoblástica, hiperparatiroidismo secundario a menor absorción intestinal de calcio, deficiencia nutricional de vitamina D, etc. En la mujer, la fase lenta y tardía de pérdida ósea se denominó "osteoporosis involutiva tipo II".

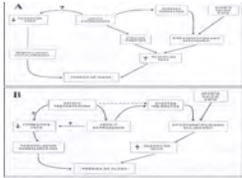


Figura 4. Patogénesis de la fractura osteoporótica. La expresión clínica de la osteoporosis, la fractura, resulta de la interacción entre factores que determinan fragilidad ósea aumentada frente al trauma, así como de otros que favorecen la exposición a este riesgo. www.orthoinfo.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread...

Este modelo explica la aparición en el tiempo de las fracturas más frecuentes de tipo osteoporótico según avanza la edad y cambia la composición en hueso trabecular y cortical de los sitios respectivos: fracturas de Colles y vertebrales, sitios ricos en hueso trabecular, en la década siguiente a la menopausia, versus fractura de cadera, sitio con contenidos equivalentes de hueso cortical y trabecular, después de los 65 años.

Además, según este mismo modelo, la terapia de reemplazo estrógeno debe ser la base del tratamiento en la osteoporosis tipo I, mientras que en la tipo II y en la osteoporosis del varón, adquiere un rol más importante la prevención del hiperparatiroidismo secundario, con suplementación cálcica y/o vitamina D.

Recientemente, el mismo grupo del Dr. Riggs ha propuesto un modelo unitario para la fisiopatología de la osteoporosis involutiva, que identifica al hipoparatiroidismo como la causa de ambas fases de la pérdida ósea y como causa contribuyente también a la pérdida ósea del varón (figura 4). Así, se considera que la fase lenta de disminución de la masa ósea resulta de la pérdida de la acción estrogénica sobre efectos extraesqueléticos de la homeostasis cálcica: disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la excreción renal de calcio y quizás también disminución de la síntesis de vitamina D y pérdida de un efecto directo supresor de la secreción de PTH.

La visión inicial, que la declinación de la función renal con la edad causa elevación de PTH, es desestimada en este modelo. Estas alteraciones extraesqueléticas llevan a pérdida neta de calcio que requieren de aumento en la ingesta cálcica para prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario e incremento consiguiente del remodelamiento óseo. De esta forma, el hipoparatiroidismo, por mecanismos variados, es la causa más importante para la pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica a toda edad. En el varón, observaciones recientes sugieren que los estrógenos son al menos tan importantes como testosterona en determinar su masa ósea

máxima y que en relación al envejecimiento disminuyen los valores biodisponibles tanto de testosterona como de estrógenos.

ALTERACIONES DE LA MICROARQUITECTURA Y GEOMETRIA OSEA.

A una densidad ósea determinada y con una estructura ósea normal, la resistencia del hueso es proporcional al cuadrado de la densidad ósea. Cuando la estructura ósea se afecta, esta relación se pierde y por consiguiente factores esqueléticos, pero no relacionados con la masa ósea, comienzan a influir en el riesgo de fractura.

Ejemplos de lo anterior son:

a) Deterioro de la microarquitectura. Normalmente, las vértebras reciben carga vertical y distribuyen tal fuerza gracias al sistema trabecular, que la dispersa a través de sus conexiones horizontales. El examen necrópsico de cuerpos vertebrales de mujeres postmenopáusicas muestra un número muy alto de discontinuidad trabecular en sentido horizontal. Microfracturas de este tipo pueden repararse, pero tienden a acumularse por errores del remodelamiento, debilitando al hueso.

b) Geometría ósea. Este factor está bien estudiado en relación al eje de la cadera, el cual explica la diferencia de tasas de fractura de cadera, ajustadas por densidad ósea, entre sujetos de origen caucásico y japoneses (la mitad que en los primeros). Así, la distancia entre la superficie lateral del trocánter e interna de la pelvis en el cuello femoral, determina la longitud del eje de la cadera. A similar densidad ósea, el riesgo de fractura se duplica por cada aumento en 1 desviación estándar en la longitud de este eje. A su vez, el impacto sobre la cadera debido a una caída es función también de la talla corporal, por lo que a mayor altura crece el riesgo de fractura.

c) Fatiga de material. Se refiere a fisuras ultramicroscópicas en la estructura ósea básica, producto de la carga mecánica diaria, que debilitan las propiedades elásticas del hueso. Normalmente estas fisuras son reparadas por el proceso de remodelamiento óseo. Sin embargo, cuando estas fisuras se originan más rápidamente que el remodelamiento normal o si éste es defectuoso, ocurren fracturas como es el caso de las fracturas de marcha y las por daño actínico, respectivamente. Otras situaciones en las cuales este mecanismo podría participar son la fractura de cadera por falla local del remodelamiento y en trastornos de la síntesis del colágeno.

REMODELAMIENTO OSEO ANORMAL

La importancia del remodelamiento óseo para la mantención de la masa ósea y reparación de daños estructurales óseos ya ha sido destacada. Considerando ello, se concluye claramente que los errores o anomalías del remodelamiento óseo sean las causas subyacentes de las alteraciones que conducen a la osteoporosis.

El desacoplamiento del remodelamiento óseo con predominio de la resorción sobre la formación ósea, en cada unidad de remodelación, es el principal tipo de error del remodelamiento. Este desbalance es consecuencia ya sea de actividad osteoclástica exagerada o disminución de la actividad osteoblástica. No es claro por qué se produce este desacoplamiento y podría representar un fenómeno asociado al envejecimiento, que condiciona la pérdida lenta y obligada de hueso

que se inicia antes de los 40 años. Pueden observarse tres tipos de desacoplamiento: 30,32

- Aumento de la formación y resorción ósea, con predominio de esta última. En estos casos aumenta tanto el número como la frecuencia con que los sitios de remodelación ósea son activados, amplificando el desacoplamiento de cada sitio. Este tipo de desacoplamiento es propio de la pérdida ósea que puede observarse en situaciones de hipogonadismo, hiperparatiroidismo y tirotoxicosis entre otras. En estos casos se habla de recambio óseo elevado, estado que habitualmente se asociará a pérdida ósea acelerada. Estudios prospectivos utilizando mediciones seriadas de densitometría ósea y distintos marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo durante los años posteriores a la menopausia, han identificado dos grupos de mujeres según la velocidad de su pérdida ósea: las perdedoras rápidas ($>3\%$ de pérdida anual) y las perdedoras lentas o normales ($<1\%$ de pérdida anual). Las primeras, que representan alrededor de un tercio de las mujeres, son aquellas que tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Nuevamente, múltiples factores, de tipo hormonal (hipoestrogenismo en la menopausia temprana por ejemplo), genéticos, nutricionales influyen también la velocidad del recambio óseo.
- Disminución tanto de la resorción como de la formación ósea, pero con mayor grado de esta última. En estas circunstancias, como ocurre por ejemplo en edades avanzadas y hepatopatías crónicas, la velocidad de recambio óseo es lenta.
- Finalmente puede existir aumento de la actividad osteoclástica acompañada de disminución de la actividad osteoblástica, combinación muy deletérea para el hueso, que puede llevar a pérdidas óseas muy rápidas. Estados de este tipo se observan en la osteoporosis inducida por glucocorticoides, uso de ciclosporina (osteoporosis post-trasplante) y osteoporosis idiopática.

En cualquier situación, pero en particular al inicio de la menopausia, será la interacción entre el nivel de masa ósea y la velocidad de recambio óseo existentes al inicio de la misma los que determinarán mayormente el riesgo futuro de osteoporosis.

Otro tipo de error del remodelamiento es el llamado "error aleatorio", en el cual el osteoclasto no se inactiva y continúa destruyendo hueso, interrumpiendo completamente conexiones entre trabéculas u originando largas excavaciones en el hueso cortical. En tales casos, incluso una actividad osteoblástica normal no logra reparar el daño producido. Este error también tiende a aumentar con el envejecimiento figura 5.



Illustration copyright 2004 Nucleus Communications, Inc. All rights reserved. <http://www.nucleusinc.com>

FACTORES EXTRAESQUELETICOS

Para la ocurrencia de fracturas de tipo osteoporótico, como las de cadera y de Colles, la presencia de alteraciones intrínsecas al hueso ya comentadas son necesarias, pero insuficientes. La mayoría de las veces deben acontecer también otros eventos desfavorables y ajenos al hueso, para que éste se fracture. Entre éstos se cuentan una propensión aumentada a las caídas y la disminución en los mecanismos de defensa respecto de éstas.

Si bien sólo 2 a 5% de las caídas en el adulto mayor terminan en fracturas, más del 90% de las fracturas no vertebrales se deben a caídas. Además, mientras a los 60 años sólo el 20% de las mujeres habrá tenido una caída/año, a los 85 años dicha cifra aumenta al 30% y la mitad de éstas se caerá dos o más veces por año. El deterioro en la estabilidad postural, marcha, fuerza muscular y capacidades sensoriales como consecuencia de enfermedades asociadas, fármacos (especialmente hipotensores y psicofármacos) explica esta mayor incidencia de caídas.

Tanto o más importante que lo anterior es la forma como el paciente osteoporótico cae y como absorbe la energía de esta caída. A diferencia de lo que ocurre en el joven, en que al caerse responde cayéndose hacia adelante y apoyando primero las manos, en el adulto mayor la caída más frecuente es hacia lateral, contactando primero la cadera antes que las manos. Estimaciones de biomecánica muestran que este tipo de caída puede resultar en fractura incluso con masa ósea normal.

También se ha demostrado que mientras mayor sea el espesor de los tejidos blandos sobre la cadera, mejor será distribuida la energía de la caída y menor la probabilidad de fractura. Esta es en parte, la causa de la relación inversa entre peso corporal y riesgo de fractura de cadera, incluso después de ajustar por la talla.

Las estrategias dirigidas al control de estos factores son de igual importancia que aquellas intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la masa o el remodelamiento óseo. Así, el procurar que el ambiente cotidiano no presente riesgo aumentado de caídas (pisos seguros, barras de sostén en baño), evitar fármacos como los mencionados y otras medidas en este mismo sentido, han sido exitosas en algunos estudios para disminuir el riesgo de fractura. Muy promisorios son algunos estudios en los cuales la cadera es cubierta con protectores blandos, que frente a caídas disminuyen la absorción de la fuerza de impacto sobre el hueso.

CONCLUSIÓN

A lo largo del artículo hemos expuesto los aspectos más relevantes y actuales de la fisiopatología ósea relacionada con la osteoporosis. En las últimas décadas se ha avanzado mucho, tanto desde el punto de vista conceptual, subrayando la importancia tanto de la calidad del hueso como de su densidad mineral, como factores de riesgo de fracturas; así como del experimental, lo que está permitiendo una aproximación más racional tanto al diagnóstico como al tratamiento de los diversos tipos de osteoporosis.

La osteoporosis es en sí una enfermedad heterogénea y cuya consecuencia final es la fractura. El nivel de masa ósea y la eficiencia de su remodelamiento continúan siendo, desde el punto de vista clínico, los principales determinantes del riesgo de fractura, así como el blanco de las estrategias de tratamiento. Sin embargo, a medida que avanza el conocimiento de esta

enfermedad, factores no relacionados con la masa ósea e incluso otros ajenos al hueso mismo, emergen como factores significativos para su manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. NIH Consensus Stratement. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. 2000
Disponble en: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_statement.htm Acceso :17 enero 2005.
2. Melton LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in wome. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1000-11.
3. Eddy D, Johnston CC, Cummings SR. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoposos Int* 1998; 8 (Suppl 4): 1-88.
4. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
5. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: Worl Health Organisation; 1994 (WHO Technical Report Series 843).
6. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.
7. Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roldan. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 15-24.
8. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 137-45.
9. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, Yu W, Genant HK. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absortiomerty. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1101-10.
10. Hangartner TN, Gilsanz V. Evaluation of cortical bone by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1996; 11; 1518-25.
11. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass acculation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-5.
12. Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone*. 1999; 11: 67-73.
13. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1998; 268: 2403-8.
14. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332-9.
15. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 39-63.

16. Carter DR, Van der Meulen MCh, Beaupre GS. Skeletal development: mechanical consequences of growth, aging and disease. En: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996.p. 333-50.
17. Peacock M, Turner ChH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 303-26.
18. Gilsanz V, Skaggs DL, Kovanlikaya A, Sayre J, Loro ML, Kaufman F, et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1420-7.
19. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatasa deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91-5.
20. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5.
21. Riggs BL, Sundeeep K, Melton III J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
22. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, Lacroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281-9.
23. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblast by PPAR γ 2, a lipid activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.
24. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, Hannan MT, Harris T, Wilson PW, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4257-62.
25. Canalis E, Economides AN, Gazzero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003; 24: 218-35.
26. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
27. Frost HM. Perspective on the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1473-7.
28. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83-113.
29. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7: 293-312.
30. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 255-65.
31. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1137-41.
32. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1999; 332: 305-11.
33. Marcus R. The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 81: 1-5.
34. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 2000; 314: 1676-86.
35. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen

deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Min Res* 1998; 13: 763-73.

36. Rodan GA. Control of bone formation and resorption: biological and clinical perspective. *J Cell Biochem* 1998 Suppl; 55-61.
37. Rosen CJ, Kessenich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis: an evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 295-311.

SUMMARY

A bibliographical revision is carried out in which it is described the bony Anatomophysiology in osteoporosis. The investigation is based on the most updated knowledge in normal and pathological physiology. Being exposed the factors that influence on the attainment of an adequate peak bone mass, regulation of bone resorption, bony formation and bone remodeling. Including the biochemical markers of bone remodeling and the pathogeny of the disease. For this purpose the MEDLINE, EBSCO, HOST, and DOYMA data bases were used, and international medicine literature dating from 1989 up to the present; also some classic ones of the thematic are included, located in the medical information systems of the National System of Medical Sciences.

Subject Headings: **OSTEOPOROSIS; BONE REMODELING**

Dr. Osvaldo Barrios Viera

E-mail: barriosviera@yahoo.es