



## Conceptos actuales en Osteoporosis

**Resumen:** La osteoporosis es el resultado de la alteración de los mecanismos de recambio óseo y es un problema bastante común en las mujeres postmenopáusicas, debido a que la pérdida de actividad ovárica y la subsiguiente disminución de las concentraciones circulantes de estrógenos, favorece la destrucción de la matriz ósea mineralizada. A medida que aumenta la expectativa de vida, crece, también, la prevalencia de la osteoporosis y de sus complicaciones. *Trijb Med* 2001; 101 (5)26-33.

### **Generalidades**

La osteoporosis es el resultado de diversas situaciones que implican una deficiente disponibilidad de calcio: la administración de glucocorticoides, el consumo de cigarrillo, el sedentarismo y, sobre todo, los estados hipogonadales prolongados. A medida que la expectativa de vida de la población aumenta, el problema de salud pública que representa la osteoporosis adquiere mayor relevancia, pues esta enfermedad es bastante común en la creciente población de mujeres posmenopáusicas. Para comprender la magnitud del problema basta con mencionar que según los datos disponibles en la actualidad, más de 40% de las mujeres con edades comprendidas entre los 51 y los 75 años, experimentará una fractura debida a osteoporosis.

### **Acrónimos**

**FCSI:** Factores de Crecimiento Semejantes a Insulina Ingl = IGH, Inulin-like Growth Factor

**FEEM:** Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos Ingl = M-CSF Macrophage Colony Stimulating Factor

**FNT-alfa:** Factor de Necrosis Tumoral-alfa Ingl TNF-a, Tumor Necrosis Factor alfa

**HPT:** Hormona Paratiroidea Ingl PTH, Paratiroid Hormone

**IL-1:** Interleucina-1

**IL-6:** Interleucina-6

**PMH:** Proteína Morfogénica de Hueso (PMH) Ingl BMF Bone Morphogenetic Protein

Estadísticas de Estados Unidos indican que en esa nación, más de 25 millones de personas mayores de 45 años sufren de osteoporosis, de las cuales alrededor de 80% son de sexo femenino y cada año, alrededor de 500.000 mujeres postmenopáusicas presentan una primera fractura vertebral. Es más, la población adulta estadounidense experimenta anualmente millón y medio de fracturas relacionadas con la osteoporosis; ello implica exorbitantes gastos de atención en salud, pues el manejo de la osteoporosis y sus complicaciones cuesta alrededor de 14 billones (mil millones) de dólares cada año.

Para comprender mejor los cambios que acontecen en este trastorno es importante recordar que a todo lo largo de la vida el hueso se mantiene en un continuo proceso de recambio. Tal actividad metabólica a resultas de la cual el tejido óseo constituye un elemento para el almacenamiento de minerales como calcio, sodio, magnesio y fósforo, está sujeta a un intrincado control hormonal. Aunque desde la etapa fetal hasta los 35 años aproximadamente, existe un predominio definido del depósito de minerales en el hueso, a partir de esta edad, tanto en hombres como en mujeres, el balance se invierte de modo que con el transcurso de los años la pérdida del



componente mineral es cada vez más prominente. En las mujeres este proceso es más acelerado y significativo debido al efecto negativo de la privación estrogénica, que se suma a la pérdida de hueso asociada con la edad. Así, mientras que un hombre puede presentar una disminución acumulada de su masa ósea entre 20% y 30 %, para una mujer de igual edad, tales valores son de 41% a 50%. De otra parte, en los primeros años de la menopausia se estima que la tasa anual de pérdida ósea es de 3% a 5% y es más apreciable en el hueso trabecular; por eso, diez años después del climaterio, la mayoría de mujeres presenta osteopenia u osteoporosis.

### **Fisiología del hueso**

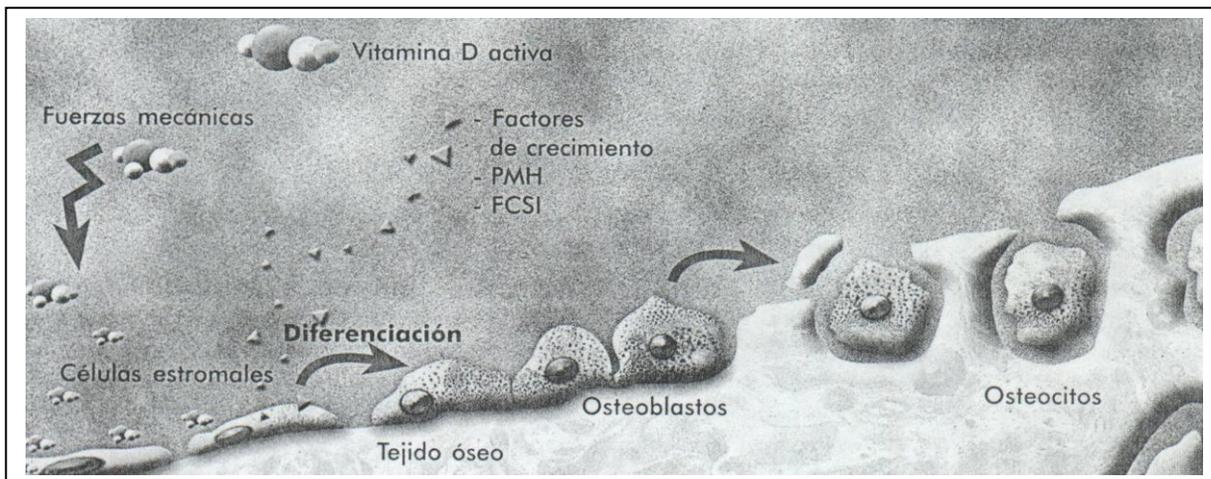
El hueso exhibe una alta actividad metabólica que afecta a la totalidad de sus componentes y es particularmente evidente en el depósito y la degradación de la fracción mineralizada (compuesta por cristales de hidroxiapatita que en su estructura contienen calcio y fósforo, además de una pequeña cantidad de otros minerales); cada 24 horas alrededor de 1% del tejido es reabsorbido. En este evento intervienen dos tipos celulares diferentes, los osteoblastos, derivados de células mesenquimatosas presentes en el hueso y los osteoclastos, que se originan a partir de células de la línea monocítica.

Tanto en la cortical de los huesos, como en el hueso esponjoso o trabecular, el recambio implica la resorción y el posterior depósito de nueva matriz mineralizada, de una manera secuencial y bien orquestada, tanto espacial como temporalmente, mediante la interacción coordinada de los osteoblastos y los osteoclastos. Durante la remodelación del hueso lamelar la mayoría de la reabsorción tiene lugar en la superficie del endostio y la cavidad medular, en tanto que el depósito de nueva matriz mineralizada es más prominente en el periostio, de manera que las propiedades físicas del hueso y su diámetro se mantienen constantes. Para que ello ocurra es esencial el equilibrio entre el depósito y la degradación del componente mineral, proceso que está alterado en los pacientes con osteoporosis.

La transformación y el desarrollo de las células precursoras son controlados por estímulos locales, constituidos por factores de crecimiento y citocinas que se originan en el microambiente de la médula ósea. A su vez, la producción de tales factores es modulada por fuerzas mecánicas y varias hormonas sistémicas, en particular la vitamina D activa, la hormona paratiroidea y los estrógenos.

El depósito de hueso nuevo comienza con la transformación de las células estromales osteoprogenitoras en osteoblastos, como resultado de la activación de factores de diferenciación y crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del endotelio vascular), que se expresan en respuesta a diferentes estímulos químicos y físicos; entre los primeros, están la vitamina D activa o 1,25-dihidroxí vitamina D, el factor decrecimiento transformante beta, el factor de crecimiento de fibroblastos, la PMH y los FCSI; en cuanto a los estímulos físicos, el





**Figura 1:** La diferenciación de los osteoblastos a partir de las células precursoras estromales depende de factores mecánicos y químicos, que incluyen citocinas, factores de crecimiento, proteínas morfogénica y vitamina D3 activa, entre otros.

El primer inductor de la diferenciación de los precursores de osteoblastos es la PMH, molécula responsable del desarrollo del hueso embrionario y la reparación de las fracturas. Dicho péptido estimula directamente la expresión del gen *Cbfa1/Osf2* el cual promueve la síntesis de un factor de transcripción osteoblástico que, a su vez, activa genes específicos de diferenciación, los cuales codifican para proteínas de la matriz ósea como osteoporina, sialoproteína ósea, colágeno tipo 1 y osteocalcina.

Los osteoblastos diferenciados o maduros, expresan receptores para vitamina D activa, factor de crecimiento similar a insulina, estrógenos factor de crecimiento transformante beta, que participan en un circuito de retroalimentación positiva, cuyo objetivo es promover la síntesis y secreción de matriz orgánica (formada por fibras colágenas y proteoglicanos), sialoproteínas y proteínas fijadoras de calcio, como osteonectina, osteoadherina y osteopontina. En contraposición, otros compuestos inducen la producción de osteocalcina, molécula que inhibe la actividad osteoblástica.

Un rasgo característico de los osteoblastos es su alto contenido de fosfatasa alcalina, que es secretada hacia el líquido extracelular. Si bien no se conoce con exactitud la función de esta enzima en la mineralización del hueso, sus niveles constituyen un indicador confiable de la formación de hueso. Otras moléculas útiles para este fin son la osteocalcina y los péptidos carboxiterminales de la molécula de procolágeno tipo 1.

Progresivamente los osteoblastos terminan circundados por matriz mineralizada, dando origen a los osteocitos. Tales células presentan receptores para la HPT en su superficie y poseen una discreta, pero relevante, capacidad para degradar la matriz ósea, a la vez que conservan las propiedades de los osteoblastos. Los osteocitos





maduros participan en el recambio óseo mediado por la HPT y contribuyen a mantener estables las concentraciones plasmáticas de calcio. No sobra mencionar que la capacidad de los osteocitos para sintetizar matriz osteoide es inferior a la de los osteoblastos.

La diferenciación de los osteoblastos y osteoclastos, son secuencias independientes pero guardan una estrecha relación, pues para que tenga lugar la conversión de precursores osteoclásticos en osteoclastos maduros, es imprescindible la presencia de ciertas citocinas, que son liberadas por los osteoblastos en maduración.

A medida que los osteoblastos maduran comienzan a secretar FECM y liberan una molécula de estructura similar a las citocinas, conocida como RNK / OPGL, que actúa como ligando para un receptor específico, ubicado en la membrana de las células hematopoyéticas de la línea monocito-macrófago. La unión del ligando con el receptor desencadena una serie de reacciones intracelulares que causan la diferenciación de los monocitos en precursores de osteoclastos.

La destrucción de la matriz mineral del hueso depende por entero de la actividad de los osteoclastos listas células multinucleadas se originan a partir de los monocitos de la sangre, por efecto de la acción de sustancias inductoras de diferenciación, que incluyen HPT, calcitonina, IL-1 IL-6 y FNT-alfa.

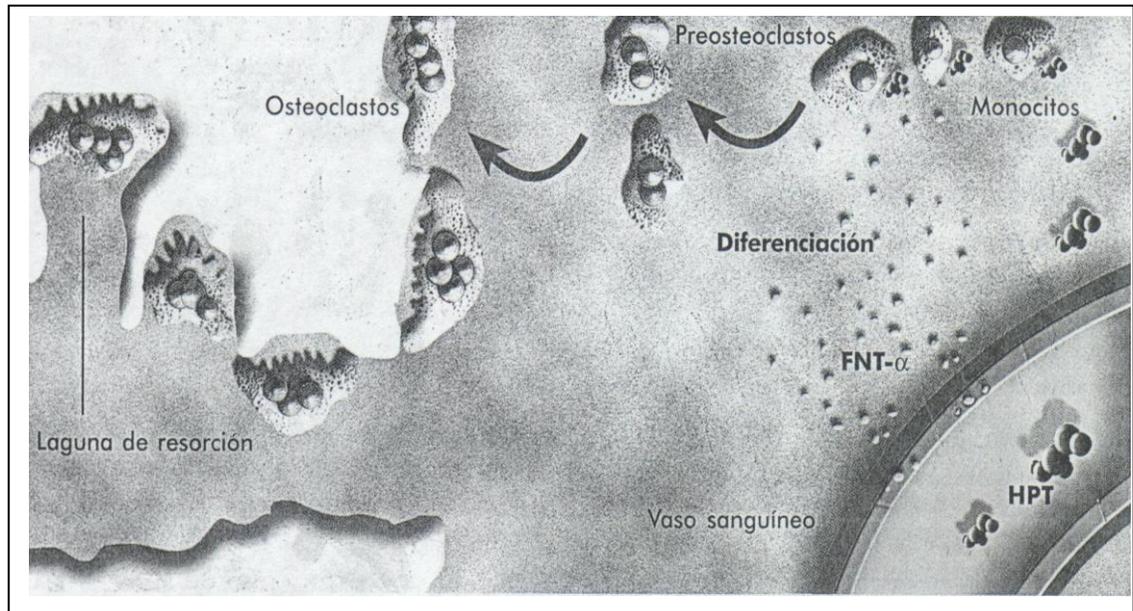
La diferenciación comienza cuando las células mesenquimatosas, estimuladas por la HPT, la RNK / ÓPGL y el FNT-alfa, aumentan la síntesis de IL-1 IL-6 IL-11 y moléculas promotoras de la proliferación de monocitos (en particular el factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos). Los monocitos proliferan y se convierten en precursores de osteoclastos, para dar origen en una etapa ulterior a osteoclastos maduros, gracias al influjo de diversas sustancias presentes en el microambiente del hueso. Las moléculas inductoras de actividad osteoclástica comprenden diversas interleucinas (IL-1, IL-6, IL -11), factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos y HPT, mientras que los estrógenos y la calcitonina actúan como inhibidores (**figura 2**)

Los osteoclastos activos son fácilmente identificables porque la superficie celular en contacto con el tejido óseo desarrolla pequeñas microvellosidades y contiene abundantes gránulos ricos en enzimas líticas (anhidrasa carbónica fosfatasa ácida, catepsina K, colagenasas y proteasas). A medida que estos péptidos son liberados, descomponen los cristales de hidroxapatita y las fibras de la matriz mineralizada, formando una cavidad denominada laguna de resorción. Como en los bordes de dicha depresión el citoplasma del osteoclasto se adhiere con firmeza al tejido óseo (mediante integinas alfa Vbeta3, que se unen a las moléculas de osteopontina de la matriz), los productos derivados de la actividad resorptiva deben pasar a través del osteoclasto, en forma de pequeñas vesículas intracitoplasmáticas, que son vaciadas en la superficie libre de la célula.





Entre las sustancias de desecho, generadas por la actividad resortiva y liberadas al líquido extracelular están hidroxilisina, las uniones cruzadas de hidroxipiridina de Colágeno e hidroxiprolina. Estas sustancias pasan al plasma y son excretadas por vía renal, de modo que su medición en orina es empleada como un indicador de la degradación de tejido óseo. Con el fin de facilitar la destrucción del hueso, la laguna de resorción posee un microambiente ácido, generado por la acción de bombas de protones de tipo ATPasa y de anhidrasa carbónica tipo II. La vida media de los osteoclastos humanos es de dos semanas y la de los osteoblastos es de tres meses. Las evidencias acumuladas en los últimos dos años indican que tanto los osteoblastos como los osteoclastos están programados para la apoptosis, después de cierto tiempo de vida útil y son removidos por células fagocíticas. La mayoría de los osteoblastos (entre 51% y 70%) experimentan apoptosis y los restantes se convierten, bien sea en osteocitos (que juegan un papel importante en la remodelación ósea inducida por estímulos mecánicos, así como en la detección de cambios estructurales) o en las denominadas células de revestimiento del hueso nuevo.



**Figura 2:** La actividad osteoclástica determina el grado de resorción ósea y depende de la proliferación de los osteoclastos en respuesta a diversos estímulos sistémicos y locales.

Los estrógenos modulan en forma indirecta el grado de destrucción del hueso porque al fijarse a sus receptores correspondientes en la superficie externa de los osteoblastos y las células mesenquimatosas inhiben la secreción de FTN-alfa e IL-6, disminuyendo el índice de conversión de monocitos en osteoclastos y la tasa neta de resorción ósea. En la menopausia, al caer las concentraciones plasmáticas de estrógenos como resultado de la involución ovárica, el mecanismo de regulación se reduce y es por eso que la degradación ósea supera a la mineralización.





Otro mecanismo indirecto, pero de efectos opuestos, depende de la HPT. Aunque los osteoclastos carecen de receptores para dicho péptido, éste estimula la actividad osteoclástica al interactuar con receptores en la membrana de los osteoblastos y las células mesenquimatosas, promoviendo la liberación de moléculas activadoras de osteoclastos, como la IL-6 y el factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos. Por último, los osteoclastos poseen receptores de membrana para calcitonina.

### Nociones fisiopatológicas

A diferencia de otros trastornos metabólicos del hueso, en la osteoporosis la relación entre la matriz mineralizada y el componente orgánico u osteoide se mantiene, pero la masa de tejido por unidad de volumen está disminuida y ello explica la fragilidad del mismo y su tendencia a presentar fracturas. Con respecto al tejido normal las diferencias histológicas más prominentes en la osteoporosis comprenden el adelgazamiento de la cortical y la disminución del tamaño y número de las trabéculas óseas.

Para que la fragilidad ósea se manifieste por la aparición de fracturas deben conjugarse numerosos factores que determinan, en mayor o menor grado la predisposición individual a tales alteraciones. Entre ellos destaca en primer término el valor máximo de masa ósea alcanzada entre la segunda y tercera décadas de la vida, porque si este es óptimo, las pérdidas ulteriores a consecuencia del predominio de la actividad resortiva durante el envejecimiento no tendrán mayor efecto sobre la resistencia funcional del hueso.

La masa ósea máxima está supeditada a factores genéticos (como la raza, el sexo y la densidad y respuesta funcional de los receptores para vitamina D activa) y ambientales, entre ellos el estilo de vida, la actividad física, el contenido de calcio y de vitamina D en la dieta o el peso corporal (tabla 1).

**Tabla 1**  
**DETERMINANTES DE LA DENSIDAD OSEA MAXIMA**

Sexo
Raza
Contenido de calcio en la dieta
Consumo de vitamina D
Actividad Física
Peso Corporal

La remodelación ósea es un proceso que comienza desde la vida intrauterina y continúa en forma ininterrumpida hasta la muerte del individuo. Con el paso del tiempo, el grado de remodelación y el depósito de calcio en los huesos varían de manera significativa; así, en el último trimestre de la gestación, se depositan hasta 20 gramos de calcio en el esqueleto del feto, mientras que en el recién nacido a término, cerca de 1% del peso corporal corresponde a calcio (alrededor de 30 gramos, en promedio). En los primeros doce meses de vida el recambio de calcio





esquelético es extremadamente elevado (**100%**) y disminuye de manera paulatina durante los Sigüientes 10 años.

Al momento del máximo desarrollo óseo, que tiene lugar en la adolescencia, la retención ósea de calcio fluctúa entre 300 y 600 mg por día y una vez que concluye el crecimiento del hueso, al cerrarse las epífisis, alrededor de los 21) años, la tasa de recambio anual es de 18% y en los siguientes diez años disminuye de manera paulatina, por lo que a los 30 años, es de 4%, un valor ligeramente superior a la tasa de eliminación, por lo que persiste un balance óseo positivo de calcio. Luego tal relación se estabiliza, de modo que entre los 32 y 35 años, en el adulto sano, con una ingesta adecuada de calcio (o sea, entre 800 y 1200) mg diarios), si bien se movilizan entre el hueso y los fluidos corporales alrededor de 175 mg, el balance final tiende a 0.

Después de los 35 años, comienza un progresivo incremento de la pérdida ósea de calcio, debido al aumento de la tasa de resorción del hueso trabecular o esponjoso. Entre los 40 y 50 años de edad, el hombre pierde entre 0,1% y 0,3% del hueso cortical cada año, mientras que en la década siguiente tal porcentaje varía de 0.3% a 0.5%. En el Sexo femenino este efecto es más acentuado, pues como resultado de la deprivación estrogénica, en los primeros cinco años después de la menopausia, la mujer pierde de **3% a 5%** de la masa ósea total por año. En consecuencia, mientras que en los hombres la reducción neta de la masa ósea, después de alcanzar el pico máximo, oscila entre 20% y 30%, tan sólo en los primeros cinco años posteriores a la última menstruación, los porcentajes correspondientes para las mujeres oscilan entre 15% y 30%.

La pérdida de tejido óseo no es uniforme, de modo que ciertos huesos son afectados con mayor severidad que otros. Es así como la reducción de matriz mineral afecta de preferencia al hueso esponjoso de los cuerpos vertebrales y el extremo proximal del fémur, tanto en hombres como en mujeres, mientras que en ellas, se observa el compromiso adicional del extremo distal del radio y la diáfisis de los metacarpianos. Si bien diversos trastornos pueden causar osteoporosis, desde el uso de medicamentos como corticoides o heparina hasta endocrinopatías (entre ellas el síndrome de Cushing o el hiperparatiroidismo) la forma más común de la enfermedad y, por ello, más importante es la osteoporosis primaria.

Esta entidad no sólo está relacionada con la marcada disminución en las concentraciones plasmáticas de estrógenos, sino que depende en gran medida de un equilibrio negativo en la homeostasis del calcio, pues como parte del proceso de envejecer, disminuye la absorción intestinal del mencionado elemento, ya que a mayor edad, es menor la biodisponibilidad de vitamina D activa o calcitriol.

Tal deficiencia es el resultado de varios mecanismos, relacionados con el envejecimiento, que incluyen una menor absorción intestinal de la vitamina;





reducción de las concentraciones del precursor, el 7-dehidrocolesterol, en la piel; deterioro de los sistemas enzimáticos (de tipo hepático y renal) que intervienen en la síntesis de 25 hidroxí vitamina D y 4,25 dihidroxí vitamina D y, por último, la menor exposición a la luz solar, que es bastante común en la población anciana.

A ello se suma el bajo contenido de calcio en la dieta promedio de los individuos ancianos en la mayoría de países occidentales y una pobre generación de masa ósea durante la etapa de desarrollo y consolidación del hueso (adolescencia y primeros años de la edad adulta), a consecuencia de desequilibrios nutricionales (tabla 2).

**Tabla 2**  
**CAUSAS DE OSTEOPOROSIS PRIMARIA**

<b>Reducción en los niveles circulantes de estrógenos</b>
<b>Bajo contenido de calcio en la dieta</b>
<b>Deficiencia de vitamina D activa</b>
<b>Disminución de la absorción intestinal de calcio</b>
<b>Insuficiencia previa de la masa ósea</b>

### **Calcio y vitamina D**

El calcio es el componente fundamental de los cristales de hidroxiapatita que determinan las propiedades del hueso y desempeña una función primordial en numerosos procesos bioquímicos y fisiológicos, tales como la transmisión de impulsos nerviosos, la contractilidad muscular, la coagulación de la sangre y la excitabilidad de las membranas biológicas, entre otros; por ello, sus concentraciones en el líquido extracelular deben mantenerse constantes (entre 2,2 y 2,6 mmol/L), para asegurar una disponibilidad inmediata del mismo, gracias a continuos procesos de adición y remoción, controlados por varias moléculas, de las cuales las más importantes son la vitamina D, la HPT y la calcitonina.

En el adulto sano, el contenido total de calcio en el organismo varía entre 1000 y 2000 gramos y cerca de 98% está localizado en los huesos, donde se deposita casi todo en forma insoluble, pues apenas si el 0.5% está disponible para su intercambio con el plasma y los fluidos extracelulares. La circulación del calcio se hace bien sea unido a proteínas plasmáticas, en particular albúmina, en forma ionizada libre (1,2 mmol/L) o como complejos de difusión con ácidos orgánicos e inorgánicos (como ácido y ácido fosfórico).

Aunque sólo el calcio en estado libre posee actividad biológica, las concentraciones de proteínas plasmáticas son un indicador importante de la cantidad disponible del ion.

La disponibilidad de calcio circulante es el resultado, por una parte, de la absorción intestinal y la movilización a partir del tejido óseo y, por otra de las pérdidas por secreción en el tracto gastrointestinal, excreción en la orina y el sudor y depósito en la matriz ósea mineralizada. Se estima que cada día las pérdidas intestinales de calcio son de 150mg,





en promedio, en tanto que son eliminados por la orina entre 50 y 300mg y más de 100mg por el sudor. Así mismo, cada 24 horas 500mg del elemento son depositados en el hueso y una cifra similar pasa a la circulación como resultado de la resorción ósea.

El contenido promedio de calcio en la dieta habitual de los países del hemisferio occidental fluctúa entre 500 y 800mg. Entre **30% y 50%** del calcio presente en la dieta es absorbido en el intestino, de modo que en la actualidad se recomienda ingerir 10mg por Kilo de peso / día, para los adultos.

La absorción del calcio es estimulada por vitamina D activa, HPT, hormona de crecimiento y algunos aminoácidos como arginina, triptófano y lisina, en tanto que la presencia en la luz intestinal de un alto contenido de ácidos grasos, oxalatos y fosfatos orgánicos no digeribles, así como de compuestos alcalinos reduce la absorción neta de calcio; lo mismo ocurre a consecuencia de hipertiroidismo, administración de glucocorticoides, deficiencia de vitamina D activa u HPT y aumento del tránsito intestinal.

Por su parte, la vitamina D es una hormona esteroidea disponible en dos formas: colecalciferol o vitamina D, compuesto que es sintetizado en la piel de los animales gracias a la acción de longitudes de onda entre 290 y 315 nm sobre el 7-dehidrocolesterol, que así se convierte en colecalciferol. El ser humano tiene dos fuentes de dicha vitamina, una endógena (colecalciferol) y otra exógena, en virtud de la cual absorbe de la dieta tanto colecalciferol (animal) como ergocalciferol (de origen vegetal).

Estas dos formas de vitamina D carecen de actividad biológica y para volverse activas requieren de dos hidroxilaciones sucesivas, que tienen lugar en el hígado y el riñón. Una vez en la circulación, las distintas formas de vitamina D se unen a una proteína transportadora (alfa1 -globulina fijadora de vitamina D), que las conduce, en primera instancia al hígado, donde son oxidadas por el sistema microsomal dependiente de citocromo P450, para formar 25 hidroxí-vitamina D.

Dicha molécula llega, por vía sanguínea, al túbulo contorneado del riñón, donde experimenta una segunda hidroxilación, bien sea en el carbono 1 o 24 de su estructura, formándose así dos formas activas, de las cuales la más importante es la 1,25-dihidroxi-vitamina D.

La vitamina D activa cumple numerosas funciones biológicas, relacionadas con la homeostasis del calcio y la mineralización ósea. El mecanismo de acción comprende, en primer lugar, la unión de la vitamina activa a receptores nucleares.

Tales receptores pertenecen a la superfamilia de factores reguladores de transcripción dependientes de hormonas esteroideas. Una vez que tiene lugar la interacción con el receptor, se forma un complejo activo que, a su vez, se une al receptor X para ácido retinoico, constituyendo un heterodimero con alta afinidad por





secuencias de ADN reguladoras (elementos de respuesta a vitamina D). Dichas secuencias se localizan en la región promotora de ciertos genes específicos y es gracias a la expresión de estos que tienen lugar los efectos biológicos de la vitamina.

En las células de la mucosa intestinal aumenta la absorción de calcio y fósforo, que fomenta la síntesis de las Correspondientes proteínas captadoras; al actuar sobre los receptores localizados en los osteoblastos, induce la secreción de los distintos componentes de la matriz orgánica y de proteínas fijadoras de calcio, a la vez que actúa como un factor osteoclástico indirecto, va que promueve la liberación de IL-1 por los monocitos, los osteoblastos ,y las células mesenquimatosas.

Además, las altas concentraciones circulantes de vitamina D activa establecen un circuito de retroalimentación negativa sobre la glándula paratiroides, inhibiendo la síntesis y liberación de HPT. Por último, al actuar de manera sinérgica con dicha hormona, la vitamina D reduce la excreción renal de calcio.

### Conclusión

El hueso posee una compleja actividad metabólica que contribuye en gran medida a mantener la homeostasis del calcio en el organismo. Para alcanzar este objetivo es imprescindible la participación de numerosos mecanismos reguladores estrechamente relacionados entre si y dependientes, en gran medida, de la acción de la forma activa de vitamina D o 1,25-dihidroxiD.

En las últimas décadas y como resultado, entre otros factores, del incremento en la población de personas de edad avanzada, la osteoporosis está comenzando a adquirir las proporciones de una verdadera epidemia. La enfermedad tiene graves implicaciones de salud pública, debido al creciente número de sujetos afectados y a las consecuencias desafortunadas que ocasiona, en cuanto se refiere a morbilidad y mortalidad, si no es tratada a tiempo.

### CONCEPTOS ACTUALES EN OSTEOPOROSIS

<b>Fisiopatología</b>	<b>Adelgazamiento de la cortical</b>
	<b>Disminución del tamaño y número de trabéculas</b>
	<b>Mayor reabsorción ósea en endostio y cavidad medular</b>
	<b>Desequilibrio del recambio óseo.</b>
	<b>Predominio de lo resorción ósea.</b>





<b>Moduladores del recambio</b>	<b>Modulares del recambio</b>
	<b>Hormona paratiroidea</b>
	<b>Vitamina D activa</b>
	<b>Proteína morfogénica del hueso</b>
	<b>Factores de crecimiento</b>
	<b>Calcitonina</b>
	<b>Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-11)</b>
	<b>FNT- alfa</b>

<b>Factores asociados</b>	<b>Menopausia</b>	<b>Menor concentración de estrógenos</b>
		<b>Menor secreción de FNT-alfa e IL-6</b>
		<b>Aumento de la resorción</b>
	<b>Envejecimiento</b>	<b>Menor absorción de calcio.</b>
		<b>Menor biodisponibilidad de vitamina D3 activa</b>
		<b>Menor exposición a la luz solar.</b>
		<b>Reducción del contenido de calcio en la dieta</b>

<b>Determinantes de densidad ósea</b>	<b>Sexo</b>
	<b>Raza</b>
	<b>Contenido de calcio en la dieta</b>
	<b>Consumo de vitamina D</b>
	<b>Actividad física</b>
	<b>Peso corporal</b>

### Lecturas recomendadas

- Braidman F Hainey L, Batra G, et al. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone. J Bone Miner REs. 2001; 16:214-20.
- Frost HM. Cybernetic aspects of bone modeling and remodeling, with special reference to osteoporosis and whole-bone strength. Am J Human Biol. 2001; 13: 235-48
- Homminga J, Weinans H, Gowin W, et al. Osteoporosis changes the amount of vertebral trabecular bone of risk of fracture but not the vertebral load distribution. Spine. 2001; 15; 26:1555-61

## Diagnóstico y Tamizaje en Osteoporosis

Pruebas diagnósticas para osteoporosis

### La importancia del diagnóstico precoz de la osteoporosis y los diferentes estudios para realizarlo.

**Por: DR. YEZID MUÑOZ URREGO, REUMATÓLOGO**

Director de Riesgo de Fractura S. A. Colombia. Tomado de revista Bussié N° 7

La osteoporosis es una enfermedad que se ha definido como una disminución de la masa ósea, que compromete todo el esqueleto y que, como consecuencia de lo anterior, se desencadena un cambio en la microarquitectura del tejido óseo y una disminución de la





resistencia biomecánica a los diferentes vectores de fuerza, y en consecuencia un aumento en el riesgo de fractura particularmente a nivel de columna dorsolumbar, fémur proximal y antebrazo.

Se ha clasificado a la osteoporosis como primaria y secundaria: la osteoporosis primaria hace referencia a la osteoporosis postmenopáusica y a la osteoporosis senil (tipo 1 y tipo 2) (Ver Tabla 1) y que son el 95% ó más de los casos que se presentan; la osteoporosis secundaria hace referencia a todas aquellas originadas u ocasionadas por enfermedades subyacentes, como son las reumatológicas, endocrinas y neurológicas; asimismo, hacen parte las osteoporosis iatrogénicas, principalmente las causadas por corticoterapia, las cuales representan aproximadamente un 5%.

**TABLA 1**

**Clasificación de la osteoporosis**

	<b>TIPO 1</b>	<b>TIPO 2</b>
Sexo (F:M)	6:1	2:1
Edad	50-60	Más de 70
Sitio de Fx	Vértebra y Muñeca	Vértebra y cadera
Velocidad de pérdida ósea	Acelerada	Lenta
Tipo de pérdida	Trabecular	Trabecular y Cortical
Causas	Factores relacionados con la menopausia.	Factores relacionados con el envejecimiento

El impacto de la morbi-mortalidad de la osteoporosis ha sido ampliamente documentada y ha motivado a que las organizaciones de salud, públicas y privadas promuevan el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno; asimismo, las compañías farmacéuticas han desarrollado en los últimos 20 años, diferentes moléculas que buscan, fundamentalmente, aumentar la densidad mineral ósea (DMO) y disminuir el riesgo de fractura. En consecuencia, se ha desarrollado una amplia tecnología que permite hacer el tamizaje adecuado y confirmar el diagnóstico. Así, el tamizaje y el diagnóstico, son el objetivo de la presente discusión.

**DENSITOMETRÍA OSEA POR FOTÓN DUAL (técnica DEXA)**

La densitometría ósea por fotón dual se instaura oficialmente entre 1985 y 1990, después de haberse demostrado que gracias a esta técnica se mejoraba la exactitud y la precisión para el diagnóstico del riesgo de fractura en las diferentes estructuras anatómicas analizadas y para la vigilancia adecuada de los pacientes en tratamiento (Ver Figura 1).

El rayo emisor se desplaza sincrónicamente con un detector ubicado encima del paciente y el cual capta la radiación que se obtiene como resultado de la inicialmente emitida y de la captada por el cuerpo que atravesó; con base en este gradiente el equipo calcula los gramos por centímetro cuadrado del cuerpo vertebral, del cuello femoral, del triángulo de wards o del trocánter, así como también del cuello total.

Este valor absoluto es comparado contra una tabla de referencia que previamente se ha elaborado para cada raza, (caucásica, hispana, portuguesa, asiática, negra, etc.), y que además tiene en cuenta el sexo masculino o femenino, así como las diferencias de peso y de talla de los individuos. Al hacer esta comparación, el equipo nos permite ubicar al paciente en el nivel que se encuentra con respecto a los individuos de su misma raza, sexo, edad, talla y peso.





Las curvas de hombres y mujeres son totalmente diferentes, ya que la DMO total es mayor en el hombre que en la mujer y el inicio de desmineralización, antecede en el tiempo en la mujer al hombre explicando en parte la diferencia de incidencia de osteoporosis en hombres y en mujeres (Ver Tabla 2).

Estos valores obtenidos se comparan contra dos parámetros cronológicos: el primero mide la diferencia existente entre el valor obtenido y el pico de masa ósea máximo que se alcanza entre los 30 y 35 años, obteniéndose así el valor de T-score o número de desviaciones estándar que separan el valor obtenido del valor ideal del adulto joven; el segundo compara el valor obtenido con el valor esperado para la misma edad del paciente y se conoce como Z-score (Ver Figura 2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), teniendo en cuenta los parámetros del T-score (comparado con el adulto joven), clasificó los valores obtenidos por densitometría DEXA de columna lumbar y de cuello femoral, en los siguientes rangos de normalidad o patología para las mujeres postmenopáusicas de raza caucásica:

1. **Densitometría normal:** Son los individuos cuya densitometría ósea muestra un T-score igual o superior a  $-1$  desviación estándar. con relación a la media de la población general.
2. **Densitometría osteopenia:** Son los individuos cuya densitometría muestra un T-score entre  $-1$  y  $-2.5$  desviaciones estándar con relación a la media de la población general.
3. **Densitometría osteoporosis:** Son los individuos cuya densitometría muestra un T-score inferior a  $-2.5$  desviaciones estándar, con relación a la media de la población general.
4. **Densitometría osteoporosis severa o establecida:** Son los individuos cuya densitometría muestra un T-score inferior a  $-2.5$  desviaciones estándar con relación a la media de la población general, y que además han presentado fracturas por osteoporosis.

Esta clasificación se hizo específicamente para mujeres, postmenopáusicas y de raza caucásica, de este modo, todas las aplicaciones de esta clasificación a otras razas y a los hombres son, en principio, arbitrarias, aunque se han hecho costumbre, pero resulta mucho más arbitrario y sin ninguna validez estadística la extrapolación de esta clasificación a métodos que evalúan otras partes anatómicas del cuerpo (antebrazo, falanges, tibia, calcáneo) o a métodos que no utilizan la radiación bifotónica.

En la Tabla 3 aparecen claramente las indicaciones para prescribir una densitometría ósea a un paciente, en principio personas que no han llegado a la menopausia o a la andropausia no tienen indicación formal para hacerse una densitometría ósea, excepto si tienen factores de riesgo conocidos para osteoporosis primaria o secundaria.

**TABLA 3**  
**Indicaciones importantes para la medición de la masa ósea**

1. Mujeres con deficiencia de estrógenos, para establecer una decisión acerca de la terapia.
2. Pacientes con anomalías vertebrales y/u osteopenia radiológica, para confirmar o excluir osteoporosis.
3. Pacientes tratados con osteoporosis, para controlar los cambios de la masa ósea.
4. Pacientes que reciben terapia con glucocorticoides a largo plazo.
5. Pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático u otras enfermedades asociadas con alto riesgo de osteoporosis, para ayudar a determinar el tratamiento.





La interpretación de la densitometría ósea, además de necesitar una excelente técnica de toma del examen, debe tener en cuenta factores que originen resultados falsos-negativos, tales como la espóniloartrosis, la aortoesclerosis, las metástasis óseas, la presencia de fracturas vertebrales, así como también las escoliosis.

Asimismo, en la Tabla 4 se encuentran las precauciones y contraindicaciones para la toma de la densitometría ósea en hombres y mujeres, se debe enfatizar que las personas que la interpretan, ya sean clínicos o radiólogos, deben tener un amplio conocimiento de la osteoporosis y ser certificados por la Sociedad Internacional de Densitometría Ósea.

TABLA 4

**Condiciones mínimas que deben tomarse en cuenta por los pacientes antes de realizarse un examen de densitometría ósea por técnica DEXA de la columna lumbar y fémur proximal**

1	El paciente no debe consumir tabletas de calcio tres días antes del examen.
2	No se le deben haber practicado exámenes con medios de contraste 10 días antes del examen.
3	No debe haber consumido pescado, sardinas, y atún tres días antes del examen.
4	Asistir al examen con ropa cómoda, libre de ganchos, cremalleras, botones o accesorios metálicos o plásticos que puedan interferir con el examen.
5	Las pacientes no deben estar en estado de embarazo.
6	Si los pacientes tienen una radiografía de columna lumbar, es aconsejable que la lleven para facilitar la interpretación de la densitometría ósea.

Existen múltiples detalles de análisis en la densidad de cada vértebra, su relación con la densidad de las otras con su T-score, con su precisa identificación, con las variables anatómicas existentes en Ti 2, Li, LS, con la posición adecuada del fémur, todo lo cual hace que la lectura e interpretación basada sobre las cifras de T-score aparentemente sea fácil, pero realmente está plagada de trampas que llevan a diagnósticos erróneos.

**Ultrasonido de calcáneo**

La densitometría ósea por fotón dual implica un equipo fijo, utilización de radiación mínima y obviamente que los pacientes, previa prescripción médica, lleguen al sitio de diagnóstico. Diferentes estudios han demostrado que no siempre se le pueden hacer este examen a todas las personas que realmente lo necesitan.

Todo lo anterior ha hecho que se busquen técnicas de análisis que permitan un tamizaje en población aparentemente sana; de esta forma, tenemos dos técnicas: una utilizando radiación bifotónica y otra con ultrasonido, han permitido desarrollar diferentes equipos que, aplicados en diversas partes del cuerpo, han permitido desarrollar programas de tamizaje a escala masiva.

De las técnicas que utilizan radiación dual, la que mejor concordancia presenta con la evaluación de riesgo de fractura a nivel de columna lumbar y de fémur proximal es el análisis radiológico del calcáneo, los estudios hechos a nivel de falanges y de antebrazo muestran hasta un 35% de error.

De las técnicas aplicadas con ultrasonido, la que mejor resultados y correlación estadística ha mostrado es también la que se hace a nivel del calcáneo.

Particularmente en Colombia, hemos tenido la oportunidad, con un grupo de investigadores, de elaborar las tablas necesarias por edad y sexo para el grupo racial mestizo colombiano, y hemos obtenido la curva de normalidad utilizando equipos LUNAR





Achilles plus, que hacen su evaluación a nivel del calcáneo. La Figura 3 y la Tabla 5 muestran la modalidad de esta curva para la población mestiza colombiana, y la Figura 4 compara esta curva con la modalidad de las curvas obtenidas para la población caucásica americana y la japonesa, demostrándonos cómo muy posiblemente por factores raciales (origen de nuestros indígenas, asiático y alto mestizaje con hispanos) y factores culturales nutricionales y de actividad física, nuestra población tiene valores promedio de normalidad para todos los rangos de edad más bajos que los de las poblaciones americana y japonesa analizados, lo que eventualmente podría representar una mayor incidencia de osteopenia y de osteoporosis de manera comparativa en nuestra población.

Este ultrasonido de calcáneo evalúa fundamentalmente tres parámetros: Velocidad del sonido (SOS), atenuación de la banda ancha del ultrasonido (BUA) y un índice que busca correlacionar los datos obtenidos con los valores de T-score y que es denominado Índice de anquilosamiento, que ha demostrado una excelente correlación con el cálculo de riesgo de fractura a nivel de cuello femoral en poblaciones mayores de 65 años (ESTUDIO EFIDOS).

El ultrasonido de calcáneo es una técnica exclusiva de tamizaje, ningún estudio hasta la fecha ha demostrado que sirva para el monitoreo terapéutico, este tamizaje se puede realizar en mujeres mayores de 40 años y en hombres mayores de 50, por debajo de estas edades sólo se debe hacer si existen factores de riesgo, caso en el cual sería mejor practicar la densitometría ósea directamente. Un resultado anormal de ultrasonido de calcáneo debe ir acompañado de una excelente historia clínica y no olvidar que se puede presentar hasta un 10% de resultados falsos-positivos o falsos-negativos.

En la actualidad, con el mismo grupo que desarrollamos la curva de normalidad en equipos 'lunar', se está en proceso de desarrollar la curva de normalidad con los equipos de marca 'Hologig', lo cual nos permitirá tener otra valiosa herramienta para el análisis de los datos obtenidos en nuestros pacientes colombianos.

El ultrasonido cuantitativo, particularmente de calcáneo, ha demostrado ser una buena técnica de tamizaje para encontrar pacientes con riesgo de tener fracturas por osteoporosis.

El ultrasonido cuantitativo ofrece beneficios como la radiación nula, el bajo costo y la fácil movilización para llegar a poblaciones rurales y de difícil acceso en los servicios de salud urbanos.

Para el monitoreo de la osteoporosis, faltan estudios más grandes de población para validar los reportes inicialmente satisfactorios hasta ahora obtenidos.

