

OSTEOPOROSIS

MARÍA CASCALES ANGOSTO
CONSUELO BOTICARIO BOTICARIO

INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por una pérdida de la masa ósea, que unida a alteraciones en su microarquitectura, son la causa del deterioro del tejido y de una merma de su resistencia mecánica. Esto conlleva a la fragilidad del hueso y a un riesgo de fracturas. La pérdida de la masa ósea típica de la osteoporosis es el resultado del predominio de la destrucción sobre la formación del tejido óseo. Aunque las causas y la velocidad de la pérdida ósea pueden ser de naturaleza diversa, el desequilibrio entre la destrucción y la formación juega un papel clave en la patogénesis de la osteoporosis. Las fracturas óseas debidas a la osteoporosis son, en la mayoría de los casos, la causa principal de la morbilidad y la mortalidad de la población senescente.

La mayoría de fármacos utilizados en la actualidad en el tratamiento de la esta enfermedad se encaminan a prevenir o tratar la osteoporosis menopáusica, a pesar de que existen otras formas de osteoporosis, como la inducida por glucocorticoides, la masculina, y la juvenil, las cuales han recibido hasta el momento muy poca atención y van a ser objetivo importante de investigación.

GENERALIDADES DEL TEJIDO OSEO

El hueso es un tejido dinámico que posee un ritmo continuo de recambio a lo largo de la vida. El esqueleto posee su propio sistema vascular y recibe el 10% del flujo sanguíneo total del organismo. La estructura del hueso está diseñada para proporcionar funciones mecánicas tales como cubierta protectora al cerebro, soporte rígido a las extremidades y articulaciones y puntos de inserción para los músculos de locomoción y prehensión. El sistema óseo actúa también como reservorio de calcio, fósforo, magnesio, sodio y otros elementos, todos ellos esenciales para la vida.

Las propiedades del hueso dependen de su estructura química y de su organización biológica. Los requerimientos mecánicos del organismo necesitan que el hueso sea un tejido rígido y a la vez ligero, capaz de resistir el empuje muscular. La combinación de hueso compacto y hueso esponjoso, reforzados en los puntos que soportan mayor tensión, hacen al hueso un órgano ideal para sus funciones. Aunque el hueso posee la resistencia del hierro fundido, es tres veces más ligero que este

elemento, es más flexible y presenta un grado elevado de elasticidad. Estas propiedades provienen de su organización extracelular que consiste en una fase inorgánica mineral, que ocupa los dos tercios del peso del hueso, pequeñas cantidades de agua y una porción orgánica que constituye la matriz ósea formada en su mayor parte por colágeno del tipo I.

Además del colágeno, se han identificado otras proteínas integrantes también de la matriz orgánica. Entre ellas las más abundantes son la osteonectina (glicoproteína de 32 kDa) y la osteocalcina (proteína GLA, de pequeño tamaño, 5,8 kDa, que contiene en su molécula residuos de γ -carboxiglutamato); ambas son sintetizadas por los osteoblastos. Otras son proteoglicanos, sialoproteínas y fosfoproteínas. Algunas de ellas, como la glicoproteína α_2 HS y la albúmina, se sintetizan en el hígado, circulan por el plasma y se incorporan en la matriz ósea recién formada. Se ha podido detectar que la cantidad de glicoproteína α_2 HS circulante se relaciona inversamente con la velocidad de formación del hueso, mientras que la de proteína GLA lo hace directamente. El componente mineral está constituido principalmente por calcio, magnesio y fosfatos en forma de cristales de hidroxiapatito.

El tejido óseo contiene diversas clases de células: los *osteoblastos* son células linfoides que derivan de las células precursoras del estroma de la médula que tienen la misión de formar el tejido óseo y funcionan sintetizando la matriz extracelular del hueso y depositándola en la cantidad y orientación apropiadas e iniciando su mineralización. Los osteoblastos poseen la apariencia típica de células activas sintetizadoras y secretoras con abundante retículo endoplásmico rugoso (ribosomas) y un aparato de Golgi prominente. Estas células llegan a encerrarse en la matriz que una vez mineralizada las atrapa. Una vez atrapadas pierden su actividad y toman el nombre de *osteocitos*.

Los *osteoclastos* son células multinucleares diferenciadas terminales, responsables de la destrucción del hueso, que aparecen en los lugares de remodelación ósea. Derivan de la fusión de células precursoras hematopoyéticas relacionadas con fagocitos mononucleares. Estas células reabsorben el hueso insertándose en su superficie mediante un anillo de proteínas contráctiles. El área que rodea el lugar de unión, entre la célula y el hueso, adquiere un ambiente ácido necesario para la solubilización de la fase mineral. Sistemas enzimáticos tales como la bomba de protones ATPasa y la anhidrasa carbónica II son los responsables del mantenimiento del pH ácido. Cuando el hueso se reabsorbe, los iones calcio y fosfato se liberan de la fase sólida y pasan al fluido extracelular. Posteriormente se reabsorbe la matriz mediante la acción de proteasas que actúan también en medio ácido.

La actividad de osteoblastos y osteoclastos está modulada por hormonas y factores producidos localmente por otras células. La calcitonina actúa inhibiendo la reabsorción ósea por actuación directa sobre los osteoclastos que poseen receptores para esta hormona. La hormona paratiroidea actúa indirectamente sobre los osteoclastos a través de los osteoblastos y las células del estroma que producen factor(es) activadores de la diferenciación de sus células precursoras. Por ejemplo, la interleuquina 1 es una citoquina que actúa como factor estimulador de los osteoclastos. Una variedad de otros ligandos, tales como las prostaglandinas, factores transformantes del crecimiento, el factor de necrosis tumoral y quizás otros factores derivados de los linfocitos, pueden actuar también en la regulación de la función de osteoclastos y osteoblastos.

La mineralización del hueso es un proceso complejo cuidadosamente orquestado en el cual la fase mineral inorgánica de fosfato tricalcico se deposita de forma ordenada en relación con el desarrollo de la matriz orgánica. Para que se verifique una mineralización óptima en la superficie del hueso en formación, se necesita la coordinación de una serie de factores tales como: que la actividad celular de los osteoblastos sea la adecuada, que la matriz se sintetice a una determinada velocidad y composición, que el suministro de calcio y fosfato por el fluido extracelular sea suficiente, que el pH en el lugar de la mineralización sea el conveniente (aproximadamente 7,6) y que los inhibidores de la calcificación se encuentren bajo control.

LA ARQUITECTURA DEL HUESO

Existen dos clases de hueso en el adulto: *hueso esponjoso trabecular* y *hueso compacto cortical*. El primero, forma el 20% de la masa esquelética total del organismo, pero constituye el 70% de la superficie ósea interna. Se localiza fundamentalmente en las vertebrae y epífisis. Es dinámicamente muy activo con una velocidad de recambio (formación/destrucción) del 40% por año. El *hueso cortical* ocupa el 80% de la masa esquelética total y un tercio de la superficie total. Forma la parte externa de la mayoría de los huesos, aunque la mayor parte del hueso cortical aparece en los huesos largos. La velocidad de recambio del hueso cortical es menor que la de los huesos trabeculares. En el adulto normal, los huesos esponjosos y los compactos tienen una distribución topográfica exacta en las diferentes piezas del esqueleto.

La zona cortical de los huesos largos se renueva completamente en un período de 10 a 12 años, mientras que el hueso trabecular, que se encuentra en las terminaciones de los huesos largos y en las vertebrae, presenta un recambio más rápido entre los 2 y 3 años. Por ello, la progresión de la osteoporosis puede detectarse antes en el hueso trabecular que en el cortical.

REMODELACION OSEA

El hueso, al igual que otros tejidos del organismo, sufre un continuo proceso de remodelación mediante el cual el hueso viejo se degrada y es reemplazado por hueso nuevo, sin que ello implique cambios bruscos en la forma y la cantidad del tejido. Este remodelado se produce mediante una secuencia de eventos que se verifica en múltiples focos del esqueleto. En primer lugar, las superficies óseas se recubren de osteoblastos que, en respuesta a estímulos hormonales, van a liberar enzimas proteolíticos (que degradan las proteínas), los cuales en contacto con la superficie ósea mineralizada, la degradan permitiendo así su reabsorción por los osteoclastos. Este segundo paso ha de ir precedido por la replicación de los progenitores de los osteoclastos y su diferenciación en células maduras, bajo el control de factores hormonales. Una vez que los osteoclastos han reabsorbido la mayor parte del componente mineral de la matriz, se inicia la fase de formación en la cual, los osteoblastos rellenan las cavidades originadas por los osteoclastos, con tejido óseo nuevo.

Durante la remodelación, la actuación secuencial de los osteoclastos y los osteoblastos en la superficie ósea, depende de factores locales tales como citoquinas y

factores del crecimiento, mediadores de la comunicación célula-célula y célula-matriz extracelular, que juegan un papel importante en el recambio del tejido óseo.

La reabsorción ósea por los osteoclastos consiste en una serie de procesos complicados que implican la diferenciación de los osteoclastos y su inserción en los tejidos calcificados, el desarrollo de un anillo de proteínas contráctiles en forma de reborde ondulado anejo a una zona despejada y la secreción de ácidos y enzimas lisosómicos en el espacio rodeado por el anillo. Los osteoclastos multinucleados derivan de células hematopoyéticas del linaje monocito-macrófago. Las células progenitoras, a su vez, proceden de los tejidos hematopoyéticos, médula ósea y bazo, y llegan al hueso, vía torrente circulatorio, donde proliferan y se diferencian en osteoclastos mediante mecanismos que implican interacciones celulares con células del estroma osteoblástico. Los osteoclastos poseen varias características específicas para la reabsorción ósea, entre las que se encuentran los rebordes ondulados y zonas despejadas en sus membranas. Las zonas despejadas le sirven para ponerse en contacto con la superficie del hueso. El área a reabsorber bajo el reborde es ácida, lo cual va a favorecer la disolución del mineral. Los protones son suministrados por la anhidrasa carbónica II de los osteoclastos. En el reborde de las membranas de los osteoclastos existe una ATPasa de tipo vacuolar. El transporte de protones hacia la zona de reabsorción está mediado por este tipo protónico de ATPasa. Los enzimas lisosómicos de los osteoclastos se segregan en este área para degradar la matriz orgánica del hueso. El colágeno del tipo I del hueso desmineralizado se degrada en medio ácido por sistemas enzimáticos cisteína proteasas como la catepsina K y metaloproteasas.

Para organizar las estructuras citoplásmicas polarizadas, tales como los rebordes y las zonas despejadas antes mencionadas, los osteoclastos tienen que adherirse a la superficie del hueso. De ello que los componentes de la matriz ósea se consideren esenciales para inducir la polarización de los osteoclastos. Sin embargo, se ha descrito que los osteoclastos pueden reabsorber, no solo el hueso y la dentina, sino también el esmalte, la cáscara del huevo de aves y las conchas de ostras

El estudio directo de la remodelación ósea requeriría contar con biopsias de hueso de voluntarios sanos y de pacientes, lo cual es difícil de obtener. A falta de estas biopsias se han desarrollado una serie de ensayos indirectos en suero sanguíneo y en orina que pueden, en un momento dado, dar una idea del recambio óseo. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina total o de su isoenzima ósea y los de la osteocalcina plasmática, reflejan fielmente el grado de formación del hueso, mientras que las concentraciones de hidroxiprolina y calcio en la orina, reflejan el grado de degradación ósea. En casos de pérdida ósea por predominio de la degradación sobre la formación, se han detectado dos tipos de velocidad de recambio, uno lento y otro acelerado. El lento se caracteriza por una disminución en la formación ósea, depende de la edad y aparece tanto en hombres como en mujeres. En este proceso, los osteoclastos, al reabsorber el hueso, originan cavidades de profundidad normal, que los osteoblastos son incapaces de rellenar en su totalidad. El proceso acelerado, se caracteriza por un aumento en el recambio óseo en el que, tanto la reabsorción como la formación ósea se elevan por encima de la normalidad, aunque con un predominio relativo de la reabsorción. Este proceso acelerado se presenta fundamentalmente en mujeres después de la menopausia.

CAMBIOS DE LA MASA OSEA CON LA EDAD

En la infancia el metabolismo del calcio se encuentra influenciado por el crecimiento y el contenido de calcio aumenta desde el 0,1 - 0,2% del peso corporal en los estadios fetales más tempranos, hasta el 2% del peso en el adulto. En términos absolutos esto representa una subida desde 25 g en el momento del nacimiento, hasta 1.300 g en la madurez. Se considera que desde la concepción hasta el cierre epifisario se verifica un incremento progresivo de la masa ósea cortical y trabecular que constituye el 90% del máximo de la masa ósea. Al período de crecimiento le sigue el período de consolidación, de 5 a 10 años, durante el cual la superficie trabecular aumenta de grosor y disminuye gradualmente la porosidad cortical, alcanzándose en este momento el punto máximo de contenido mineral. A partir de este momento se inicia el proceso de pérdida ósea en relación con la edad.

En la mujer, el efecto de la edad sobre el metabolismo del calcio está sujeto a cambios más dramáticos. Antes de la menopausia, las mujeres sanas experimentan la misma pérdida en su masa ósea que los hombres, pero en las proximidades de la menopausia el metabolismo del calcio cambia considerablemente, superponiendo a la pérdida propia de la edad, un recambio acelerado que va a originar una pérdida de hueso cortical del 2 al 3% por año. La disminución de hueso trabecular axial comienza un poco antes que la del hueso cortical. Se ha calculado que la pérdida del contenido mineral óseo debido a la menopausia es del 10 al 15% en el hueso cortical (medido en el radio) y del 15 al 20% en el hueso trabecular (medidos en la columna vertebral y en la cabeza del fémur) (Figuras 1 y 2).

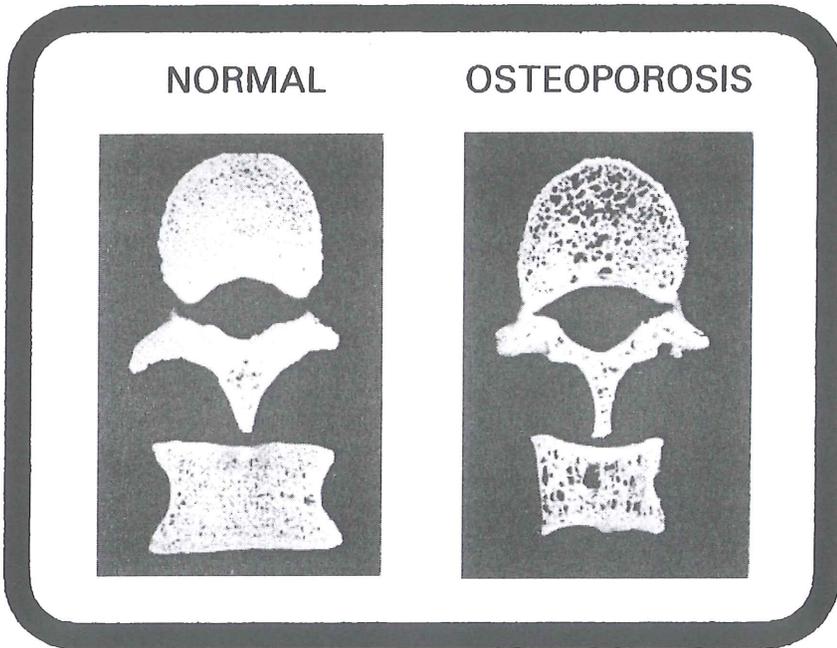


FIGURA 1. Secciones transversal y frontal de vértebras de pacientes normales y osteoporóticas.

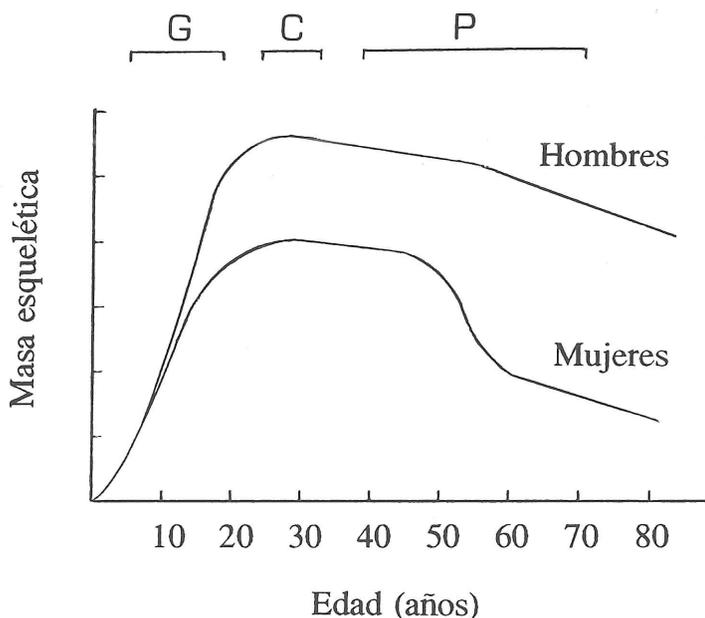


FIGURA 2. Modelo de cambio en la masa ósea con la edad en mujeres y hombres de la raza blanca. G = crecimiento, C = consolidación y P = pérdida.

En resumen, la disminución de la masa ósea se produce por un balance positivo de la reabsorción (destrucción) respecto a la formación del tejido óseo. Existen dos factores determinantes para que se desarrolle osteoporosis: el primero se relaciona con el máximo de masa ósea alcanzada en el período de consolidación, y el segundo con el tanto por ciento de pérdida a partir de este punto máximo. La mayor pérdida en la mujer se debe a que la insuficiencia estrogénica de la menopausia juega un papel mucho más importante que el propio envejecimiento.

CLASIFICACION DE LA OSTEOPOROSIS

Osteoporosis primaria

Sin causa externa (médica, quirúrgica o terapéutica).

A) *Involucional*

Es el tipo más frecuente y representa el 95% de los casos. Afecta preferentemente a mujeres de raza blanca a partir de los sesenta años. Se distinguen dos tipos de osteoporosis involucional:

Tipo I. *Osteoporosis menopáusica*. Aparece en mujeres en los 10 a 20 años posteriores a la menopausia. Se caracteriza por una gran pérdida de hueso trabecular que causa frecuentes fracturas vertebrales globales.

Tipo II. *Osteoporosis senil*. Aparece en hombres y mujeres de más de 70 años. Se caracteriza por una pérdida proporcional de hueso trabecular y cortical y causa fracturas vertebrales y de cadera.

Tipo III *Osteoporosis menopáusica*, que presenta la característica de presentar altos niveles de hormona paratiroidea en suero, a diferencia de los tipos I y II que cursan con niveles disminuidos. Es menos común que el tipo I (5 al 10% de mujeres con osteoporosis) y su diagnóstico es importante porque es potencialmente remediable administrando calcitriol.

B) *Osteoporosis idiopática del adulto*

Es una forma poco frecuente de osteoporosis que afecta principalmente a varones de edad media. Suele ser transitoria y evoluciona hacia la curación en pocos años, de manera espontánea. Estos pacientes presentan un recambio óseo acelerado con predominio de la destrucción sobre la formación

C) *Osteoporosis juvenil idiopática*

Es agresiva y también poco frecuente y puede presentarse en adolescentes de ambos sexos. Se resuelve espontáneamente en meses o años y se debe a un recambio óseo acelerado.

La **osteoporosis secundaria** se asocia con condiciones patológicas reconocidas.

Además de la menopausia y la senescencia, otras causas pueden ocasionar osteoporosis: la deficiencia nutricional en calcio y vitamina D, el tabaco, el alcoholismo y la inactividad. Se asocian también con la osteoporosis una serie de enfermedades endocrinas, gastrointestinales y de los tejidos conjuntivo y óseo, la terapia corticoidea y la anorexia nerviosa. Entre estas es interesante destacar la osteoporosis originada por exceso de glucocorticoides. La patogenia de la pérdida ósea por terapia corticoidea es multifuncional, pero se conocen mecanismos implicados en esta enfermedad que juegan un importante papel. Los glucocorticoides actúan directamente sobre los osteoblastos impidiendo la síntesis de colágeno y con ello la formación de hueso nuevo. Inhiben también la formación de osteocalcina (proteína GLA), producto marcador de los osteoblastos maduros, por un efecto sobre el promotor del gen de la osteocalcina. Los glucocorticoides inhiben directamente la absorción de calcio por el intestino, lo cual va a ejercer un efecto secundario sobre la hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo) y una elevación de la resorción ósea por los osteoclastos. Los glucocorticoides estimulan directamente la excreción renal de calcio y disminuyen la producción de ciertos factores del crecimiento implicados en la mineralización del esqueleto (TGFB, IGF1, etc.), y alteran el eje hipotalámico, pituitario y gonadal, lo cual da lugar a un hipogonadismo funcional. Muchos estados de enfermedad en los que se prescribe la terapia corticoidea (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y cirrosis biliar primaria), se asocian con osteoporosis.

El tipo de osteoporosis asociada a la anorexia nerviosa afecta al hueso trabecular y al cortical. Esta es una enfermedad que afecta al 1% de las mujeres adolescentes y

predispone a la osteoporosis por deficiencia hipotalámica que origina una elevada concentración en el cortisol, deficiencia de estrógenos y progesterona.

TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento de la osteoporosis es la prevención de la pérdida ósea para evitar el riesgo de fracturas debidas a la mayor fragilidad y a una menor resistencia óseas. Otros objetivos no menos importantes de dicha terapia son la recuperación de la masa ósea una vez perdida y aminorar el dolor y las molestias que puedan surgir de las fracturas óseas en pacientes con osteoporosis declarada.

Aunque existen agentes específicos, tanto para la prevención de la pérdida ósea, como para elevar la masa ósea perdida, en la práctica clínica se utilizan ampliamente para ambas indicaciones, tanto la terapia de reemplazo hormonal como los bisfosfonatos y la calcitonina

Los fármacos que se utilizan en la prevención y tratamiento de la osteoporosis se clasifican como antireabsortivos y anabólicos, perteneciendo la mayoría de ellos a la primera categoría (Tabla 1). El efecto predominante de los agentes antireabsortivos es prevenir la pérdida ósea, pero pueden también originar incrementos en la masa ósea como resultado del relleno del espacio remodelado o de una mineralización secundaria. Es cierto que la efectividad de estas drogas es mayor cuando se utilizan en la prevención antes de que ocurra la pérdida y la disrupción de la microestructura ósea esponjosa. Por otra parte, parece ser que los agentes anabólicos que tienen la capacidad de incrementar significativamente la masa y de restaurar la arquitectura ósea, son más propios para pacientes con pérdida ósea avanzada (Figura 3).

<i>Agentes antireabsortivos</i>	<i>Agentes anabolizantes</i>
Terapia de reemplazo hormonal (estrógenos + gestágenos) Calcitonina Bisfosfonatos Vitamina D/Calcio Metabolitos análogos de la vitamina D Ipriflavona	Fluoruro sódico Esteroides anabolizantes

TABLA 1. *Agentes usados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.*

Terapia de reemplazo hormonal

Es un hecho bien demostrado que el reemplazo hormonal (estrógenos + gestágenos) es la terapia más eficaz para la prevención de la pérdida ósea en mujeres durante y después de la menopausia. Para preservar la densidad ósea es recomendable que dicha terapia comience al inicio de la menopausia y se mantenga posteriormente durante períodos de siete a diez años. Existe entre las mujeres menopáusicas un rechazo muy extendido a esta terapia estrogénica debido a la reaparición de la hemorragia

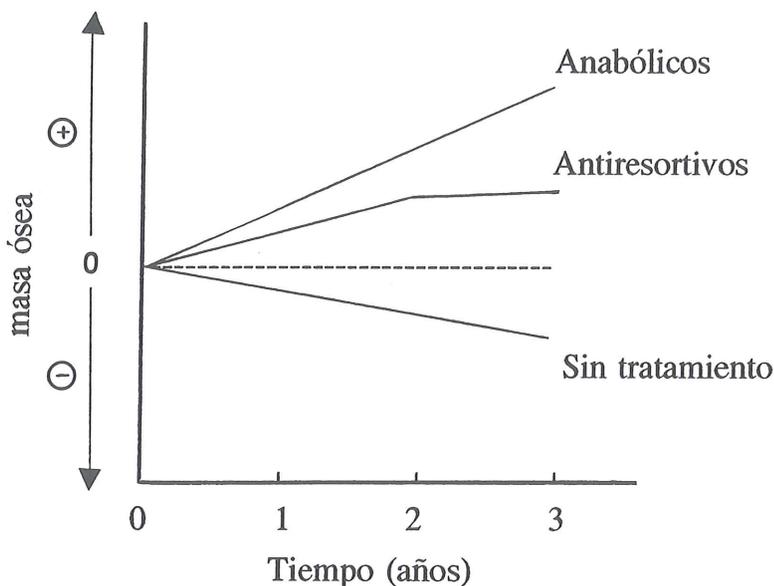


FIGURA 3. Efectos de agentes antiresortivos y anabólicos sobre la masa ósea.

vaginal ocasionada por la administración secuencial de progestágeno. En mujeres con el útero intacto la administración de estrógenos puede incrementar el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio, lo cual se evita con la adición simultánea del gestágeno.

El estrógeno unido al progestágeno se recomienda como tratamiento de rutina para mujeres durante o después de la menopausia, por prevenir la pérdida de la masa ósea y las fracturas osteoporóticas. El resultado de la terapia estrogénica, claramente favorable en lo que se refiere a la osteoporosis y a afecciones cardiovasculares (dos de las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentes entre las mujeres senescentes), frente a su menor asociación con el cáncer uterino o mamario, ha hecho que la opinión general vaya gradualmente encaminándose hacia el uso de dicha terapia. Otro de estos efectos beneficiosos de la terapia estrogénica se manifiesta en la prevención de la hipercolesteronemia.

<i>Preparación estrogénica</i>	<i>Dosis</i>
Estrógenos equinos conjugados	0,625 mg/día
Estradiol	1 - 2 mg/día
Estradiol transdérmico (parche)	50 µg/día
Implantes de estradiol	50 mg/6meses

TABLA 2. Promedio de dosificación de preparaciones estrogénicas.

Se han estudiado, recientemente, los efectos de un esteroide sintético, la tibolona, que al poseer simultáneamente actividad estrogénica, androgénica y progestágena, evita la proliferación del endometrio y con ello el riesgo de cáncer. Este esteroide se ha

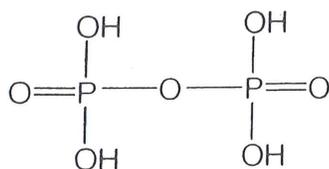
propuesto para el tratamiento de los síntomas climatéricos y se ha comparado la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal convencional, oral o transdérmica con la administración de la tibolona sobre 140 mujeres posmenopáusicas durante un período de 2 años. Dosis orales de tibolona de 2,5 mg/día se administraron frente a la administración oral (2 mg/día) o transdérmica (parche de 50 µg) de estrógeno, adicionadas estas dos últimas con 10 mg/día de dihidroprogesterona durante 14 días del ciclo. La densitometría ósea de la porción lumbar de la columna vertebral y de la cabeza del fémur se llevó a cabo por medida de la absorción de rayos X de doble energía a los 6, 12, 18 y 24 meses del tratamiento. Pasado este tiempo se observó que los tres tratamientos ejercían un efecto preventivo de la pérdida ósea cuando se compararon con controles no tratados. Este estudio demuestra que la tibolona puede ser considerada como una terapia alternativa, frente a la estrogénica convencional, en el tratamiento de la osteoporosis menopáusica (Lippuner *et al.*, 1997).

Bisfosfonatos

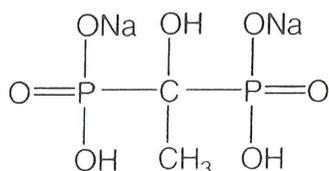
Los bisfosfonatos son una nueva clase de fármacos que poseen la capacidad de detener la degradación ósea dependiente de la menopausia o del envejecimiento. Su mecanismo de acción es complejo e implica efectos directos sobre los osteoclastos e indirectos sobre los osteoblastos. Estos compuestos se caracterizan por poseer dos enlaces carbono-fósforo (C-P), localizados en el mismo carbono, se denominan bisfosfonatos geminales y poseen actividad sobre la mineralización del esqueleto. La estructura P-C-P permite un gran número de variaciones, especialmente en las dos cadenas laterales sobre el carbono (Figura 4).

Los bisfosfonatos son análogos no hidrolizables del pirofosfato, que se unen al hidroxapatito del hueso merced a su estructura molecular e inhiben la degradación del tejido óseo. Los aminobisfosfonatos están entre los agentes más potentes de este grupo. La potencia antireabsortiva de estos agentes es variable como resultado de sus diferentes mecanismos de acción celular. Los bisfosfonatos pueden también inhibir la mineralización, propiedad ésta que varía según el derivado y no se relaciona con la propiedad antireabsortiva. El tejido óseo presenta una elevada afinidad por estos compuestos y se ha observado que después de la administración de una dosis oral, una gran parte de la fracción absorbida (20 - 60%) se incorpora al esqueleto y el resto se excreta por orina. La vida media de estos compuestos en el esqueleto es larga y a ello se debe la acción prolongada de estos agentes sobre el hueso. La absorción gastrointestinal de los bisfosfonatos es baja cuando se administran por vía oral y se reduce aún más en presencia de alimento, suplementos de calcio, leche o jugos de frutas. Los pacientes deben tomar estos compuestos con el estómago vacío dos o más horas antes de la próxima comida.

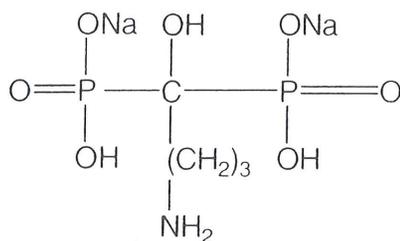
Los bisfosfonatos más conocidos, que se utilizan actualmente para el tratamiento de la osteoporosis, son los ácidos etidrónico y alendrónico. El etidronato se administra en régimen cíclico intermitente: dosis de 400 mg/día durante dos semanas, seguido por dosis de calcio durante 76 días. El alendronato se administra de manera continua en dosis de 10 mg/día, no incluyéndose el calcio en este tratamiento, recomendándose en pacientes con un contenido bajo de calcio en sus dietas. Tanto uno como otro compuestos, administrados de la forma anteriormente mencionada, evitan la pérdida de hueso en la columna vertebral de mujeres con osteoporosis menopáusica. Se ha observado



Acido pirofosfórico



Acido etidrónico



Acido alendrónico

FIGURA 4. Formulas estructurales de los ácidos pirofosfórico, etidrónico y alendrónico.

que después de 3 años de tratamiento los bisfosfonatos son capaces de reponer la masa ósea espinal perdida. En vista de la prolongada vida media de estos compuestos en el esqueleto, no se recomienda que sean administrados indefinidamente.

Los bisfosfonatos suelen ser bien tolerados, aunque algunos, como los aminobisfosfonatos pueden producir efectos adversos gastrointestinales y en algunos casos de administración de alendronato se ha detectado una esofagitis erosiva. Por tanto, estos compuestos están contraindicados en pacientes con afecciones esofágicas y deben ser usados con precaución en casos de dispepsia o disfagia. Deben ingerirse con un mínimo de 200 ml de agua al levantarse por la mañana y se aconseja a los pacientes no acostarse en los 30 minutos siguientes a la ingestión.

Calcitonina

La calcitonina es un inhibidor potente de la destrucción ósea y su administración para el tratamiento de la osteoporosis incluye las calcitoninas porcinas y las sintéticas

humanas, de salmón y de anguila. La administración de calcitonina de salmón, por vía nasal, ha hecho posible contar con un agente de potencia comparable a la de los estrógenos en alterar los marcadores del recambio y del metabolismo óseo y en suprimir la velocidad de destrucción del hueso. La calcitonina de salmón debe ser considerada como una terapia alternativa a la del reemplazo hormonal en todos los pacientes, ya que el efecto máximo de este fármaco sobre el recambio óseo se observa a las 8 semanas de iniciar el tratamiento. La inocuidad de la calcitonina se ha demostrado clínicamente desde los años setenta, cuando se aprobó la primera formulación inyectable en diversos países europeos. La administración por vía nasal ofrece la ventaja de la facilidad de su administración y dosificación. En pacientes con fracturas vertebrales la acción analgésica de la calcitonina proporciona un beneficio farmacoterapéutico adicional. Además, no se han descrito interacciones con otros fármacos, una complicación común en los pacientes senescentes que reciben múltiples tratamientos. Por todo ello, parece justificado concluir que la calcitonina, proporciona una terapia apropiada y efectiva para el tratamiento de la osteoporosis en cualquiera de sus formas.

Calcio

El equilibrio del calcio en el organismo es función de los flujos integrados a través del hueso, intestino y riñón que cambian continuamente y están afectados por muchos factores, tales como vitaminas, oligoelementos y hormonas. Las hormonas que afectan el metabolismo del calcio en el hueso se pueden dividir en hormonas reguladoras del calcio y en hormonas que influyen sobre el calcio. Entre las primeras cabe citar la hormona paratiroidea, la calcitonina y los metabolitos de la vitamina D, y entre las segundas la hormona tiroidea, la hormona del crecimiento y los esteroides adrenales y gonadales.

Está demostrado que el suplemento de calcio a la dieta ejerce efectos beneficiosos sobre la masa ósea, tanto en niños como en adultos. Estos beneficios se observan en el hueso cortical apendicular y son menos evidentes en el hueso espinal lumbar, donde los efectos parece que son transitorios. Los suplementos de calcio en la dieta son menos efectivos en los años cercanos y posteriores a la menopausia, que es cuando se hace más patente la carencia de estrógenos y pueden ser beneficiosos en hombres y mujeres de más edad. Esto se hace patente en casos de deficiencia de calcio en la senescencia acompañados de hipertensión, ya que en estos casos existe un incremento en la excreción urinaria de calcio.

No se ha establecido aún con claridad la influencia de la vitamina D en respuesta al calcio ingerido, pero se sabe que el genotipo que posee el receptor de vitamina D (VDR), puede determinar los efectos de los suplementos del calcio sobre el esqueleto. A este respecto se ha demostrado la efectividad del calcio administrado en forma de carbonato, gluconato y lactato, aunque no existe hasta el momento una evidencia definitiva de que el calcio por sí sólo suponga una terapia que reduzca el riesgo de fracturas vertebrales o no vertebrales. Sin embargo, el suplemento de calcio a la dieta unido a otros tratamientos puede considerarse efectivo en pacientes con ingesta baja en calcio. En lo posible ha de aconsejarse una ingesta en calcio entre 1 - 1,5 g/día.

Casi todo el calcio y fosfato residen en el organismo en forma insoluble en la fase mineral del hueso, la cual es la determinante principal de las propiedades mecánicas

del esqueleto. Para la mineralización normal del hueso es necesaria una adecuada disponibilidad de calcio y fosfato en el fluido extracelular. En casos en que esto no ocurra, la disminución crónica de ambos iones lleva inevitablemente a la pérdida del contenido mineral del hueso y a un incremento en el riesgo de fracturas.

El control hormonal de la absorción intestinal del calcio integrante de la dieta, es similar a la del fosfato y ambos se liberan durante la destrucción ósea. Como la solubilidad del fosfato tricálcico es aproximadamente la mitad de la máxima en fluidos extracelulares, extremos en la concentración de un ión puede afectar la concentración del otro por efectos fisicoquímicos recíprocos. A pesar de ello existen muchas diferencias entre calcio y fosfato respecto a su distribución extra e intracelular, la precisión con la que se regulan sus concentraciones extracelulares, etc.

La concentración de calcio en el fluido extracelular, es un factor importante, no sólo en la formación del hueso, sino también en la coagulación sanguínea y en la función muscular. El calcio presenta también un considerable interés como segundo mensajero para los reguladores extracelulares y como coordinador de la actividad metabólica celular. De esta manera, los flujos de este elemento a través de la membrana y la concentración citosólica del calcio en respuesta a la despolarización de la membrana o al acoplamiento ligando-receptor, modulan la actividad de una serie de sistemas reguladores intracelulares críticos, mediante interacciones con la calmodulina, la proteína quinasa C, la fosfolipasa C, proteína fosfatasas y otros efectores celulares. Estas acciones directas del calcio intracelular implican interrelaciones complejas con los fenómenos que dependen del calcio como el AMP cíclico, los fosfatidilinositoles, el ácido araquidónico, etc.

La ingestión diaria de calcio oscila entre los 300 mg a 1,5g. El calcio se transporta a través del epitelio intestinal como ión libre, que debe ser liberado de complejos con otros constituyentes de la dieta, antes de la absorción. Los ácidos del estómago pueden facilitar esta disociación. La menor solubilidad del calcio a pH neutro o alcalino puede contribuir a la menor eficiencia de la absorción por segmentos intestinales alejados del duodeno. La biodisponibilidad del calcio puede modificarse por diversos componentes de la dieta. Las dietas ricas en fibra pueden desequilibrar la absorción del calcio, ya que poseen compuestos tales como los ácidos urónicos y fítico y la celulosa, que poseen capacidad de unirse al calcio. El oxalacetato, presente en vegetales de hoja verdes, se une también al calcio.

Fluoruro sódico

El fluoruro sódico es una sustancia, clasificada entre los anabolizantes óseos, que estimula la formación del hueso y produce incrementos en la masa ósea mayores que los observados con agentes antireabsortivos. A pesar de haberse detectado incrementos de un 5% anual en la densidad mineral del hueso de la columna vertebral, existe aún controversia acerca de los efectos de este agente químico sobre la resistencia ósea y el riesgo de fracturas. Utilizando dosis bajas de este compuesto (50 mg/día), se ha observado una reducción significativa en las fracturas de vértebras en mujeres con osteoporosis menopáusica. Sin embargo, otros estudios con dosis más elevadas no han observado ningún beneficio y parece ser que la administración continuada de fluoruro sódico produce debilitamiento óseo e incremento del riesgo de fracturas en sitios no vertebrales. Esta terapia presenta una serie de complicaciones debidas por una parte, a la acción del

fluoruro sobre la mucosa gástrica (dolor, náuseas, etc) y por otra, por ejercer un efecto colateral en tratamientos a largo plazo, que dan lugar al «síndrome de dolor en las extremidades» debido a formación abundante de hueso poco mineralizado. El fluoruro sódico actúa incrementando el reclutamiento de los osteoblastos y con ello la formación de la matriz extracelular, sin efectos sobre la reabsorción ósea. Por todo ello, y a pesar de sus efectos claramente anabolizantes, el futuro de este tratamiento permanece aún en debate.

Esteroides anabólicos

Estos compuestos, que incluyen la nandrolona, el estanozolol y la testosterona, actúan predominantemente como agentes antireabsortivos. La testosterona es útil en el tratamiento de la osteoporosis en hombres con deficiencias gonadales. El uso de estos agentes en mujeres se encuentra limitado por los efectos adversos que incluyen virilización, retención de sodio y edema y disfunción hepática.

Hormona paratiroidea

Esta hormona es la reguladora inmediata de la concentración de calcio en el fluido extracelular. Su producción se estimula en casos de disminución del calcio sanguíneo. Sus acciones principales son incrementar la liberación de calcio del hueso y reducir el aclaramiento de calcio renal. Otra acción secundaria es la de aumentar la absorción intestinal del calcio de la dieta mediante la estimulación de la actividad 1-hidroxilasa renal, enzima responsable de la producción del metabolito de la vitamina D [1, 25 (OH)₂-vitamina D₃ o calcitriol]. La secreción de la hormona paratiroidea se inhibe en casos de elevación del calcio plasmático (Figura 5).

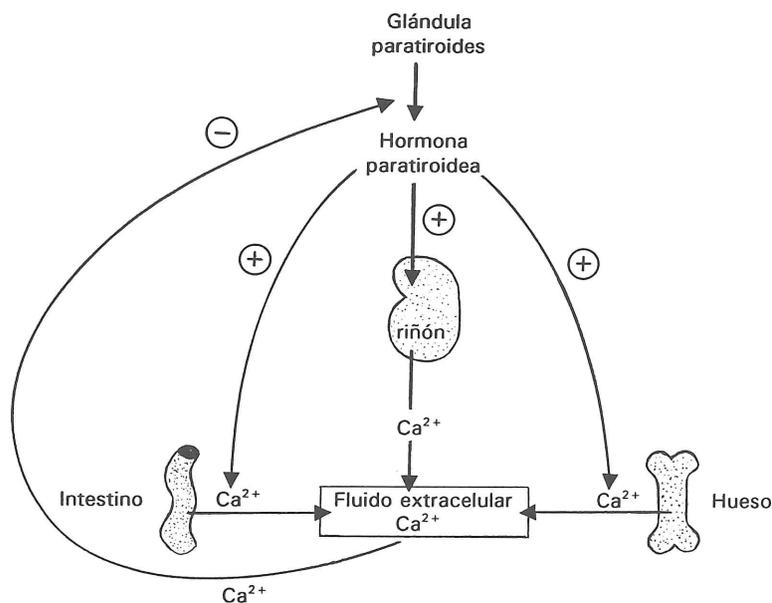


FIGURA 5. La hormona paratiroidea actúa directamente sobre receptores en el hueso y en el riñón e indirectamente, mediante la vitamina D, sobre el intestino, para elevar la concentración de calcio en el fluido extracelular, la cual ejerce un control negativo sobre la glándula.

Durante años se ha considerado la hormona paratiroidea como un agente catabólico para el esqueleto. Sin embargo, ya en 1929 Albright et al., observaron que el extracto peptídico de esta glándula podía ejercer un efecto anabolizante sobre el hueso. Se ha observado que dosis pequeñas de hormona paratiroidea estimulan la actividad de la adenilato ciclasa y por ello se considera que esta hormona podría clasificarse entre los agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de la osteoporosis, por su acción estimuladora de los osteoblastos y con ello de la formación del hueso. Se ha demostrado que la administración intermitente de dosis de extracto paratiroideo ejercen un efecto anabólico sobre animales sanos y osteopénicos. En el riñón, la hormona paratiroidea estimula la hidroxilación de la vitamina D. Este metabolito dihidroxilado actúa facilitando la absorción intestinal de calcio y fósforo, elementos necesarios para la mineralización del hueso. Ambas sustancias, la hormona paratiroidea y el metabolito dihidroxilado de la vitamina D, pertenecen al grupo más importante de reguladores del recambio óseo. Regulan por un lado, la diferenciación de los osteoclastos, a partir de sus precursores hematopoyéticos mononucleares y por otro, las funciones y actividad osteoblásticas (Figura 6).

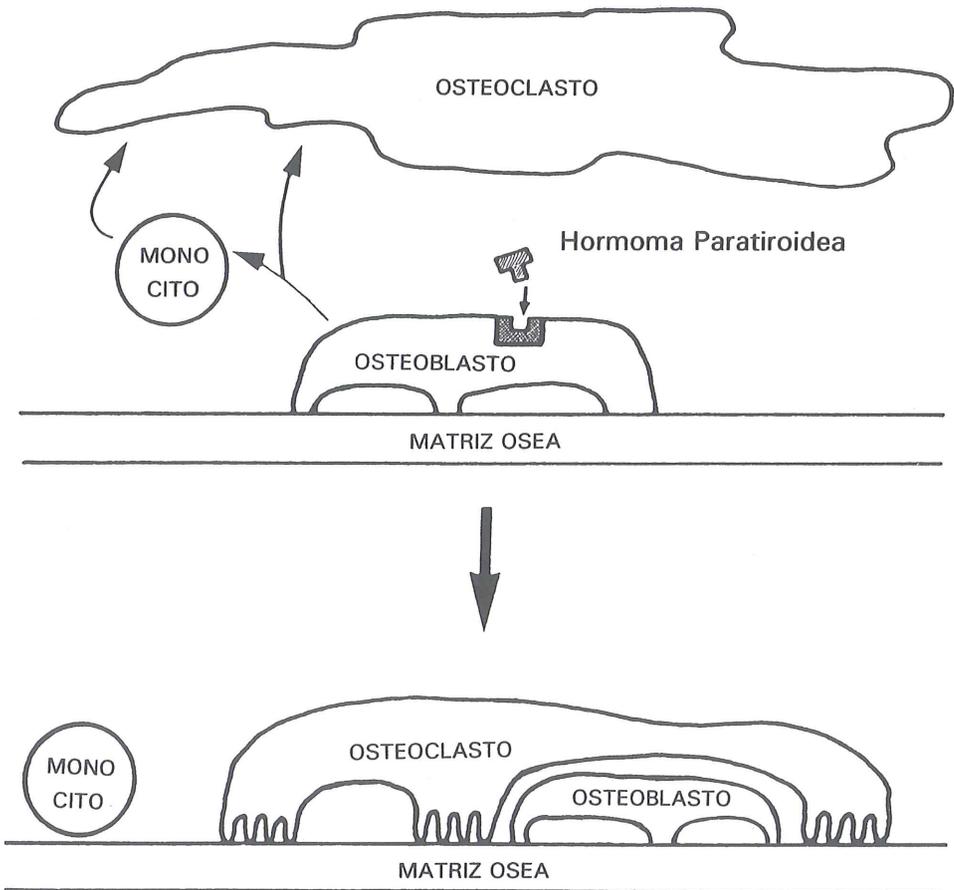


FIGURA 6. Estimulación de la reabsorción ósea por la hormona paratiroidea. La hormona interacciona directamente con los osteoblastos que poseen receptores para dicha hormona. Los osteoclastos se estimulan por interacción celular.

Se comentó anteriormente que la hormona paratiroidea, cuando se administra intermitentemente eleva la formación del hueso y con ello la masa y la densidad ósea. Se desconoce el mecanismo exacto de este proceso, pero se sabe que esta hormona influye sobre el efecto favorecedor de la vitamina D sobre la absorción intestinal del calcio y eleva la diferenciación de las células osteoprogenitoras. La acción de esta hormona se transduce al interior de la célula mediante su unión a péptidos receptores relacionados con la hormona que contienen 7 dominios transmembrana, acoplados a proteínas G. La ocupación del receptor por la hormona paratiroidea origina la activación de la vía de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C, que originan la acumulación de múltiples transductores de señales como el AMP cíclico, los inositol fosfatos, un incremento transitorio en la concentración de calcio intracelular y la activación de la proteína quinasa C.

La hormona paratiroidea y las formas activas de la vitamina D constituyen los principales reguladores de la homeostasis del calcio en humanos. La hormona paratiroidea es la principal reguladora del calcio en fluidos extracelulares y mantiene la concentración de este elemento en el espacio extracelular mediante acciones concertadas con diversos órganos. La vitamina D es vital para el mantenimiento del equilibrio del calcio.

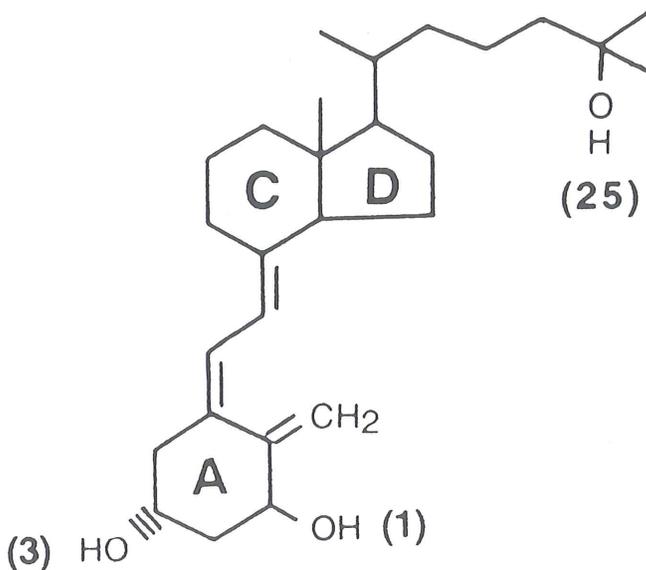
Por otro lado, como reguladora crucial del calcio sanguíneo, la hormona paratiroidea activa la reabsorción ósea, la reabsorción tubular renal y la activación de la vitamina D. El calcio, a su vez, actúa sobre las células de la glándula paratiroidea a través de un sensor recientemente caracterizado, disminuyendo la síntesis y secreción de la hormona. Estos mecanismos de regulación llevan a considerar que la misión principal de esta hormona es la defensa del calcio de la sangre y para ello puede utilizar el calcio del hueso. No sorprende, por tanto, que en estados de hiperparatiroidismo, el hueso se debilite por exceso de reabsorción de su fase mineral. Con esta perspectiva, la observación de que la administración intermitente de hormona paratiroidea conduzca al incremento en la masa ósea tiene, al parecer, poco sentido. Para resolver esta paradoja se requiere comprender mejor la complejidad de la regulación de las células implicadas en el recambio óseo.

Una parte de esta resolución se deduce de la observación de que los precursores de los osteoblastos y osteoclastos segregan una proteína relacionada con la hormona paratiroidea, prPTH, un factor paracrino que en el hueso puede tener papeles no relacionados con la homeostasis del calcio. A pesar de las misiones fisiológicas diferentes de la hormona paratiroidea y la prPTH, muchas de las acciones de ambas están mediadas por un receptor común que interacciona con las regiones aminoterminales de cada ligando. Este receptor se encuentra en osteoblastos y osteoclastos.

Vitamina D y sus efectos sobre la calcificación ósea

En la pasada década se ha encontrado que una serie de tejidos contienen receptores para el metabolito activo de la vitamina D, el 1, 25 dihidro vitamina D₃ o calcitriol (VDR), y responden a esta hormona con un cambio en sus funciones. Los tejidos clásicos, hueso, riñón e intestino, responsables del mantenimiento de la homeostasis mineral ósea en respuesta a la vitamina D, son ahora parte de una lista que incluye varias docenas de tejidos en los que se incluye elementos del sistema hematopoyético

e inmune, cardíaco, esquelético, muscular, cerebro, hígado y endotelio. La forma más activa de la vitamina D, en cuanto a estimular el transporte intestinal de calcio, movilizar el calcio del hueso, elevar el calcio extracelular y remediar el raquitismo, es el calcitriol. Esta molécula tiene tres grupos hidroxilo dos de los cuales se encuentran en el anillo A, en lados opuestos al plano del anillo, en posición 1 y 3 y el tercero en posición 25 en la cadena lateral (Figura 7). Los OH en posición 1 y 25 son críticos para unirse al receptor VDR.



1,25(OH)₂D₃

FIGURA 7. Estructura molecular del calcitriol. Los tres grupos hidroxilos aparecen numerados de acuerdo con su posición en la molécula.

Está bien establecido el uso de la vitamina D y sus metabolitos para el tratamiento de deficiencias óseas. Sin embargo, los nuevos conocimientos del papel del calcitriol en la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos ofrece una explicación razonable para el uso de estas sustancias en el tratamiento de la osteoporosis. Los osteoblastos contienen receptores VDR y los osteoclastos no. Los osteoblastos son los responsables de la formación ósea, pero el papel de la vitamina D en este proceso no está claro. A pesar de que los osteoclastos no tienen VDR y no responden al calcitriol directamente, el calcitriol es un regulador importante de su diferenciación, ya que promueve su formación a partir de precursores hematopoyéticos que tienen VDR. Por tanto, el calcitriol es probable que juegue un importante papel en la remodelación ósea, no sólo por su capacidad para suministrar las cantidades adecuadas de calcio y fosfato para la mineralización, sino también por influir en la secreción de citoquinas por células linfoides que van a activar la diferenciación de las células óseas (Figura 8).

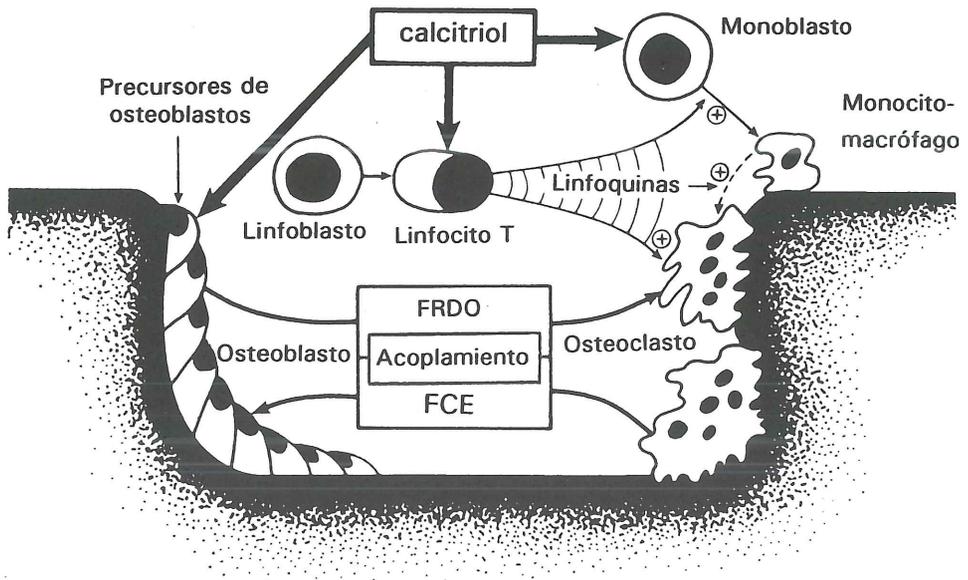


FIGURA 8. Función del calcitriol sobre la remodelación ósea. El acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos se verifica a través del Factor de resorción derivado de los osteoblastos (FRDO) y el Factor de crecimiento del esqueleto (FCE) de los osteoclastos. El calcitriol ejerce su efecto sobre los precusores de osteoblastos y osteoclastos y sobre los linfocitos T, células todas ellas que poseen receptores para dicho metabolito de la vitamina D (VDR). A su vez los linfocitos T segregan linfoquinas que activan la diferenciación de los osteoclastos a partir de los monocitos-macrófagos.

Otro tema de actualidad es que la acción del calcitriol está mediada en parte por las vías de transducción de señales a través de la membrana, especialmente aquellas que implican al calcio extracelular. Esta hormona está implicada en la activación de canales de calcio por mecanismos que incluyen el metabolismo de fosfolípidos y la proteína quinasa C.

DIAGNOSTICO

La masa ósea, que se incrementa durante la infancia y la adolescencia y alcanza su máximo en el tercer decenio de la vida, comienza a decrecer, tanto en el hombre como en la mujer, alrededor de la cuarentena, acelerándose la pérdida durante la menopausia femenina. Son tres los medios que dispone la clínica para efectuar el diagnóstico de la osteoporosis: medida de la masa ósea y del contenido mineral del hueso, medidas bioquímicas en sangre y orina y diagnóstico diferencial.

a) *Medida de la masa ósea por densitometría y del contenido mineral mediante absorción de rayos X de doble energía.* Estos métodos permiten la detección precoz y son convenientes para prevenir la aparición de fracturas con un tratamiento adecuado. De acuerdo con estas medidas se puede clasificar la osteoporosis en tres grados: pérdida ósea discreta, entre el 10 y el 20%; moderada, entre el 20 y el 30%; y severa cuando el descenso en la masa ósea supera el 30%.

b) *Medidas bioquímicas de la remodelación ósea.* Se reconocen como marcadores de formación ósea la actividad fosfatasa alcalina sérica total o de su isoenzima óseo, la concentración sérica de osteocalcina y de los péptidos del colágeno. Entre los marcadores de reabsorción ósea los más utilizados son, las concentraciones de calcio e hidroxiprolina en orina. Estos marcadores ayudan a predecir el grado rápido o lento de pérdida de hueso en la menopausia, así como permiten hacer un seguimiento del efecto del tratamiento sobre el equilibrio degradación/formación óseas.

c) *Diagnóstico diferencial.* Se utiliza para caracterizar la osteoporosis frente a otras alteraciones de deficiencia ósea, como la osteomalacia, la osteitis fibrosa y la osteopenia difusa.

La *osteomalacia* se caracteriza por una deficiente mineralización del hueso con un exceso de matriz orgánica. El único método de diagnóstico es el estudio histopatológico de una biopsia ósea. La causa es un exceso de vitamina D o de fósforo. La diferencia con la osteoporosis es que mientras en ésta la relación entre matriz orgánica y la fase mineral es normal, en la osteomalacia sólo existe una deficiencia en el índice de mineralización. La *osteitis fibrosa* se caracteriza por fracturas, disminución de talla, quistes óseos y reabsorción superperióstica de los márgenes distales de las falanges. Está causada por hiperparatiroidismo primario y el diagnóstico se establece por excesos de calcio, fosfato y hormona paratiroidea en sangre. Un 75% de los pacientes que sufren esta enfermedad son mujeres mayores de 60 años. En la *osteopenia difusa* la pérdida ósea se debe a un aumento de la actividad osteoclástica producida por la liberación de factores locales a partir de células neoplásicas. El diagnóstico requiere una exploración física cuidadosa, inmunolectroforesis en sangre y orina, detección de cadenas ligeras libres en orina (proteinuria de Bence Jones) y gammagrafía en casos dudosos. Esta alteración de deficiencia ósea se presenta en casos de mieloma, neoplasias linfoproliferativas y algunos tumores sólidos.

APLICACIONES CLINICAS

En el diagnóstico de la osteoporosis se distinguen claramente dos poblaciones: la que muestra una predisposición o tendencia a padecerla y la que ya se encuentra padeciendo una pérdida ósea establecida.

Lo primero que hay que hacer frente a la población con predisposición es evitar en lo posible los factores de riesgo. El tamaño y masa del esqueleto se encuentran programados genéticamente y está claro que los factores de riesgo genéticos no pueden eludirse, pero sí se puede actuar sobre los otros tipos de factores. En términos generales deberá evitarse el tabaco, el consumo elevado de café y alcohol, las dietas muy ricas en proteínas y en fibra, y la vida sedentaria (existen ejercicios recomendados para prevenir la pérdida de masa ósea). Se recomienda también que las dietas vayan suplementadas con calcio y vitamina D.

Unido a esto, la terapia estrogénica se presenta como la más indicada en casos de menopausia. Los beneficios del reemplazo hormonal no se discuten: a corto plazo mejoran la calidad de vida y a largo plazo previenen la osteoporosis. La calcitonina y los bisfosfonatos pueden ser utilizados como alternativa a la terapia estrogénica y pueden aplicarse también a la normalización de estado andropáusico. Todos estos

tratamientos detienen la reabsorción ósea suprimiendo la actividad de los osteoclastos sin estimular el crecimiento del hueso nuevo. Es importante el potencial de un agente que puede incrementar el tejido óseo y revertir el defecto de los pacientes con osteoporosis, y más aún si además de incrementar la masa ósea repara la microarquitectura dañada. Los agentes utilizados normalmente, estrógenos y calcitonina, actúan primero estabilizando la masa ósea mediante la prevención de futuras pérdidas. Este incremento no es un efecto anabólico verdadero, pero se relaciona con efectos temporales sobre el recambio óseo en el cual la resorción decrece y una vez estabilizada la masa ósea se verifica también una reducción en la formación.

Frente a una pérdida ósea que conlleve a un estado de osteoporosis establecida la efectividad terapéutica es menor. La mayoría de los fármacos son anti-reabsortivos: estrógenos, calcio, metabolitos de la vitamina D, calcitonina, bisfosfonatos, etc. Estos tratamientos van dirigidos a las distintas etapas de la remodelación ósea. Las terapias que estimulan la formación incluyen el fluoruro sódico (en dosis bajas), esteroides anabolizantes y hormona paratiroidea intermitente. En los tratamientos secuenciales la acción va dirigida a las distintas etapas del remodelamiento óseo. Entre estos tratamientos el régimen ADFR (A = activación; D = depresión; F = formación; R = repetición), presenta un prometedor futuro. Se inicia el tratamiento con activadores de la remodelación (por ejemplo, hormona paratiroidea), con ello se acelera el recambio óseo, tanto la reabsorción como la formación. Posteriormente se deprime la reabsorción (con calcitonina o bisfosfonatos). Al deprimir la reabsorción (osteoclastos) se mantiene el proceso de formación del hueso por los osteoblastos durante un período libre, y se repite tantas veces como sea necesario. Esta terapia se desarrolla en ciclos de unos 90 días y los resultados obtenidos hasta la fecha muestran gran eficacia en casos de osteoporosis declarada en los que no ha habido respuesta o ha habido muy poca frente a los tratamientos preventivos.

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque los resultados de los estudios en curso han de continuar para expandir el conocimiento básico del tratamiento médico primario de la osteoporosis, estos datos han de servir como guía al clínico en el desarrollo de un régimen terapéutico óptimo que trate de resolver las necesidades del paciente que sufre del desolador problema de la osteoporosis debida a la menopausia y/o a la senescencia.

Un cierto grado de pérdida de la masa ósea es inevitable a medida que transcurre la edad. Para prevenir un exceso en dicha pérdida, es aconsejable conocer qué factores pueden acelerarla. Los factores causales han sido localizados en su mayor parte en investigaciones epidemiológicas, aunque pocos de ellos, exceptuando la deficiencia estrogénica, han sido comprobados experimentalmente. Si se conocen los riesgos podría indicarse aquellos susceptibles de estudio diagnóstico y de una terapia preventiva. La Tabla 3 muestra un resumen de los factores de riesgo que conllevan a la osteoporosis.

Dadas las consecuencias de la osteoporosis en la salud pública, la primera atención médica ha de dirigirse, no sólo a educar al segmento de la población senescente en expansión en la sociedad de nuestros días, respecto a la inevitable pérdida de su masa ósea, sino también promocionar activamente la profilaxis y la terapéutica a seguir entre

<i>Factores de riesgo de la osteoporosis</i>					
<i>Genéticos</i>	<i>Tipo de vida</i>	<i>Nutricionales</i>	<i>Ateración ósea</i>	<i>Terapias</i>	<i>Otros</i>
Sexo femenino Raza blanca y oriental Familiares Compleción física Constitución	Fumar Inactividad	Delgadez Diets bajas en calcio Alcoholismo Café Vitaminas A y D (carencia) Exceso bebidas Exceso proteico Exceso fibra	Osteodistrofia renal Síndrome de Cushing Menopausia Hiperparatiroidismo Osteomalacia Carcinomas Hipertiroidismo Amenorrea	Esteroides Anticonvulsivantes Menopausia precoz (natural o quirúrgica)	Cirrosis biliar Osteoporosis juvenil Osteoporosis imperfecta Quimioterapia citotóxica Anorexia

TABLA 3. *Osteoporosis y factores de riesgo.*

aquellos pacientes con tendencia hacia la osteoporosis o a aquellos pacientes con pérdida ósea severa y riesgo de fracturas

Como consecuencia del incremento de la esperanza de vida media, la osteoporosis constituye actualmente uno de los mayores problemas de salud pública en los países industrializados. Se estima que el 15% de la población mundial padece este mal y su frecuencia se eleva considerablemente a partir de los 50 años. La osteoporosis ha sido denominada la «plaga silenciosa de nuestra época».

BIBLIOGRAFIA

- ARNOLD, A. Paget's disease of bone. Pathophysiology and Diagnosis, en *Endocrinology* (ed DeGroot LJ) 2.^a ed, vol 2, Saunders WB, Washington (1989) Capítulo 73 pp 1208-1244
- AVIOLO, L. V. (1997) Salmon calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 8, 89-92
- BASLE, M. F., MAURAS, Y., AUDRAN, M., CLOCHON P., REBEL, A. y ALAIN, P. (1990) Concentration of bone elements in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 5, 41-47.
- BAUER, W., AUB, J. C. y ALBRIGHT, F. (1929) Studies of calcium phosphorous metabolism: study of bone trabeculae as ready available reserve supply of calcium. *J Exp Med* 49, 145-162.
- BIKLE, D. D. (1992) Clinical Counterpoint: Vitamin D: New actions, new analogs, New therapeutic potential. *Endocrine reviews* 13, 765-784
- BRONNER, F. (1994) Calcium and Osteoporosis *Am J Clin Nutr* 60, 831-836.
- CALVO, M. S., EYRE, D. R. Y GUNDBERG, C. M. (1996) Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine Rev* 17, 333-368.
- COMPSTON, J. E. (1997) Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 53, 727-735.
- DEMPSTER, D. W., COSMAN, F., PARI-SIEN, M., SHEN, V. y LINDSAY, R. (1993) Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocrinol Rev* 14, 690-709.
- FELSON, D. T., ZHANG, Y., HANNAN, M. T., KIEL, D. P., WILSONM, P. W. F. y

- ANDERSON, J. J. (1993) The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N England J med* 329, 1141-1146.
- FLAISCH, H. (1996) Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis - An Update. *Horm Metab Res* 29, 145-150.
- GRANFONE, A, CAMPOS, H, MCNAMARA, J. R. et al (1992) Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 41, 1193-1198
- GOLDRING, S. R. y KRANE, S. M. Disorders of calcification. Osteomalacia and Rickets. en *Endocrinology* (ed DeGroot LJ) 2.^a ed, vol 2, Saunders WB, Washington (1989) Capítulo 71, pp 1165-1187
- GAMBRELL, R. D. (1986) Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 8, 159-208.
- GRADY, D., GEBRETSADIK, T., KERLIKOWSKA, K., ERNSTER, V., PETITI, D. (1995). Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk. *Obstet Gynecol* 85, 304-313.
- HAUSSLER, M. R., DONALDSON, C. A., KELLY, M. A. (1985) Functions and mechanism of action of the 1,25-dihydrovitamin D3 receptor. en *Vitamin D: Chemical Biochemical and clinical update* (eds Norman AW, Schaefer K, Grigoleit H-G y von Herrath D). Walter de Gruyter Co. Berlin, pp 83-92.
- KLEEREKOPER, M. y MENDLOVIC, D. B. (1993) Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 14, 312-323
- KRANE, S. M. y SCHILLER, A. L. Metabolic bone disease. Introduction and classification. en *Endocrinology* (ed DeGroot LJ) 2.^a ed, vol 2, Saunders WB, Washington (1989) Capítulo 70. 1151-1164
- LABAN, M. M., WILKINS, J. C., SACKEYFIO, A. H. y TAYLOR, R. S. (1995) Osteoporotic stress fractures in anorexia nervosa: ethiology, diagnosis and review of four cases. *Arch Phys Med Rehabil* 76, 884-887.
- LIPPUNER, K., HAENGGI, W., BIRKHAEUSER, M. H., CASEZ, J.-P. y JAEGER, P. (1997) Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dehydrogesterone *J Bone Miner Res* 12, 806-812
- PRICE, P. A., POSER, J. W. y RAMAN, N. (1976) Primary structure of the γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 73, 3374.
- RIGGS, B. L. Osteoporosis. en *Endocrinology* (ed DeGroot LJ) 2.^a ed, vol 2, Saunders WB, Washington (1989) Capítulo 72 pp 1188-1207
- ROSEN, C. J. y KESSENICH, C. R. (1997) The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. (1997) *Menopause Horm Replacement Ther* 26, 295
- SAMPSON, H. W. (1997) Alcohol, osteoporosis, and bone regulating hormones. *Alcohol Clin Exp Res* 21, 400-403
- TOROMANOFF, A., AMMANN, P., MOSEKILDE, L., THOMSEN, J. S. y RIOND, J.-L. (1997) parathyroid hormone increases bone formation and improves mineral balance in vitamin D-deficient female rats. *Endocrinology* 138, 2449-2457.
- VUORI, I (1996) Peak bone mass and physical activity: a short review. *Nutr Rev* 4, S11-S14
- WAEBER, B. y BRUNNER, H. R. (1994) Calcium deficiency in the elderly: a factor contributing to the development of hypertension. *Eur J Endocrinol* 130, 443
- WALTERS, M. R. (1992) Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev* 13, 719-764
- WHITFIELD, J. F. y MORLEY, P. (1995) Small bone-building fragments of parathyroid hormone: new therapeutic agents for osteoporosis. *Trends-Pharmacol-Sci* 16, 382-386.