

Osteoporosis: de la célula al paciente

El hueso como tejido

Por muchos años se tuvo el concepto del hueso como sistema de soporte y como fuente de calcio y fósforo, desde hace unas dos décadas el hueso se ha convertido en mucho más que tan solo una estructura mineral para convertirse en un sistema fisiológico con numerosas interacciones celulares que incluyen diversas hormonas y células oseas.

El hueso está en constante recambio manteniendo un balance entre el proceso de erosión y el de formación, de esta manera el hueso mantiene su integridad, puede fijar cristales de calcio de manera adecuada y albergar la médula osea. Es precisamente de la médula osea que provienen las dos principales células involucradas en el recambio oseo: el osteoblasto y el osteoclasto.

Interacción osteoclasto-osteoblasto

Mucho se ha avanzado recientemente en la comprensión de la relación entre osteoblasto y osteoclasto. El osteoblasto es una célula rica en receptores tanto para hormonas como factores de crecimiento e interleukinas. Solo para mencionar algunos de estos receptores debemos incluir hormona paratiroidea, vitamina D, estrógenos, andrógenos, factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), interleukina 6 etc. El osteoclasto por el contrario solo posee receptores para la calcitonina.

La mayor parte de los sistemas de regulación del metabolismo oseo se basan en el osteoblasto, es esta célula la que recibe la mayor parte de las señales que llegan al hueso para regular su recambio. Recientes estudios han demostrado una molécula conocida como RANK- ligand (receptor de activación del NF kappa beta) conocida también como factor de diferenciación del osteoclasto o FDO que ha sido implicada como el más importante mediador entre el osteoblasto y el osteoclasto. Este factor es producido por los osteoblastos en respuesta a estímulos como la paratohormona se une al receptor osteoclástico e induce su actividad. El osteoblasto modula la respuesta de este receptor produciendo otra molécula la osteoprotegerina (OPG) la cual se une al RANKL previniendo su acceso al osteoclasto y por lo tanto inhibiendo la resorción. Por medio de la osteoprotegerina y el RANK los osteoblastos regulan la actividad del osteoclasto ya sea para estimular su acción y diferenciación como en el caso del estímulo por la hormona paratiroidea y la interleukina 6 o para detener su acción como en el caso de los estrógenos. (figura 1).

El osteoclasto responde de manera independiente únicamente a la calcitonina para lo cual no requiere de intermediación del osteoblasto. En la tabla 1 podemos encontrar los

factores que estimulan o disminuyen la actividad osteoclástica y si estos son o no dependientes de los osteoblastos.

El recambio oseo a través de la vida

Existen dos tipos de huesos, cada uno con diferente estructura y función. El hueso trabecular es como su nombre lo indica un conjunto de numerosas trabéculas o puentes que alojan la médula ósea, este hueso es rico en células, factores de crecimiento y hormonas con una alta tasa de recambio de alrededor del 80% de su estructura en permanente actividad osteoblasto-osteoclasto. El otro tipo de hueso es el cortical, con una estructura en forma de “cortes de cebolla” cuya función es básicamente el soporte, su tasa de recambio es bastante mas baja que la del hueso trabecular aunque mantiene alrededor del 20% de su estructura en actividad osteoblasto-osteoclasto, el hueso cortical depende de la actividad osteoblástica de la que es rica contrario al hueso trabecular que tiene una rica actividad osteoclástica que explica la alta tasa de resorción y recambio oseo.

Como se mencionó anteriormente, durante la tercera década de la vida se obtiene el pico máximo de mineralización ósea; a partir de ese momento el hueso inicia un proceso irreversible de desmineralización de alrededor de 0.5% por año. Si el individuo ha mantenido una adecuada ingesta de calcio durante sus primeras tres décadas así como una adecuada actividad física, su pico de mineralización será mucho más adecuado lo que lo aventaja con aquel individuo con una baja ingesta de calcio y actividad física, este último partirá en desventaja hacia su proceso de desmineralización..

El origen de este proceso de desmineralización y pérdida de masa osea no tiene una explicación clara. No se conoce aun el factor que desencadena este proceso y que se relaciona directamente con varios hallazgos:

Disminución de la osteoblastogénesis en la médula ósea

Incremento en la adipogénesis en la médula osea. Usualmente los precursores mesenquimales son los mismos para los osteoblastos y los adipocitos. Con el envejecimiento las células que normalmente deberían diferenciarse en osteoblastos se diferencian en adipocitos. Los mecanismos que explican este fenómeno son materia de intensivo estudio.

Leve incremento en la actividad osteoclástica.

Estos tres hallazgos en conjunto explican la progresiva disminución en la masa osea entre la tercera y la cuarta década de la vida; a partir de la quinta década existen diferencias significativas dependiendo del sexo del individuo. En la mujer la llegada de la menopausia explica un deterioro agudo y severo de la masa osea.

Menopausia y masa osea

Con la menopausia los niveles de estrógenos disminuyen marcadamente llevando a lo que se conoce como “deprivación hormonal” a los osteoblastos y por continuidad a los osteoclastos. Por los mecanismos que mencionamos anteriormente, existe un incremento en la actividad osteoclástica como una respuesta a la disminución estrogénica y a una mayor sensibilidad a la interleukina 6. El incremento en la actividad osteoclástica no puede ser compensado por la actividad osteoblástica llevando a un balance negativo en el recambio oseo y por consiguiente a osteoporosis afectando principalmente al hueso trabecular (muñeca y vértebras). Este tipo de osteoporosis es denominada por algunos como osteoporosis tipo I, aunque el concepto adecuado es hormono dependiente o perimenopaúsica.

- Osteopenia involutiva

Después de la marcada deprivación hormonal con aumento en la resorción el hueso sigue perdiendo su masa osea, sin embargo después de los 75 años esta pérdida casi se iguala en los dos sexos a través de un proceso dependiente de la actividad osteoblástica. Tal y como se mencionó anteriormente la disminución en la producción de osteoblastos en la médula asociado a una menor sobrevivencia del osteoblasto maduro y a un incremento en la apoptosis (o muerte celular programada) llevan a que el número de osteoblastos se reduzca con el subsiguiente déficit en la formación osea. Este proceso es lo que se conoce como osteoporosis tipo II o senil. En mi concepto la descripción más adecuada es la de “osteopenia involutiva”.

La fractura como consecuencia

Toda esta información e investigación en las células oseas no tendría importancia entre los clínicos y en especial los geriatras si no estuviésemos enfrentados a un trascendental problema de salud. Las fracturas secundarias a osteoporosis y en especial las de cadera en los muy viejos demandan una gran cantidad de recursos humanos, técnicos y financieros esto sin dejar de considerar las secuelas funcionales y emocionales en nuestros pacientes.

Es por esto que es necesario no solo detectar a la población en riesgo sino realizar una detección temprana del problema y si es posible un tratamiento precoz pero sobre todo basados en un adecuado conocimiento de su fisiopatología.

Quien esta a riesgo?

Dentro del ejercicio clínico que todo médico hace en su consultorio está el de detectar los factores de riesgo para las patologías más frecuentes entre sus pacientes, existen factores de riesgo comprobados para la osteoporosis (tabla 2), algunos de estos factores varían de acuerdo a la ubicación geográfica del paciente pero en general su detección

permite al clínico tomar una decisión acertada acerca de a quien solicitar un estudio de tamizaje y aun de diagnóstico.

Como estudiar al paciente?

Una vez se ha detectado la persona a riesgo de tener osteoporosis es conveniente conocer que tipo de exámenes diagnósticos realizar:

La radiografía simple es de muy baja utilidad para el diagnóstico de osteoporosis. Su sensibilidad es de alrededor del 30%.

La densitometría es de lejos la mejor manera de determinar el estado de la masa ósea del paciente y lo que es mas importante, hacer un seguimiento de su evolución si el tratamiento es iniciado o si existen altos factores de riesgo con resultados normales en la masa ósea.

El ultrasonido, en especial en el calcaneo ha mostrado recientes avances, sin embargo su sensibilidad como en la mayoría de estudios ultrasonográficos esta determinada por la experiencia del examinador.

Durante la actividad celular son eliminados a la circulación y posteriormente a la orina, diferentes sustancias producto ya sea de la degradación ósea (pirinidolinas, terminal amino del colágeno telopéptido tipo I etc.) o de la formación (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o terminal carboxilo del procolágeno tipo I). Los marcadores bioquímicos darán una idea de cuál es el mecanismo fisiopatológico involucrado en cada caso sin embargo y aunque hay varias opiniones al respecto, su utilidad es limitada a investigación o a casos complicados con baja respuesta al tratamiento convencional.

Es conveniente si los recursos lo permiten realizar niveles de hormona paratiroidea, calcio y fósforo séricos (usualmente normales en osteoporosis primaria) y vitamina D en sus formas inactiva y activa.

Histología: la biopsia del hueso es el “patrón de oro” en el diagnóstico de osteoporosis, si embargo solo se utiliza en casos complejos, baja respuesta al tratamiento o investigación.

Finalmente y no menos importante es la premisa de que la osteoporosis primaria es un diagnóstico de exclusión y es absolutamente necesario considerar todas las posibles causas de osteoporosis secundaria antes de iniciar el estudio y tratamiento. Por razones de espacio y de interés de esta revisión no consideraré la osteoporosis secundaria.

A quien tratar?

Como ya se mencionó la fractura es consecuencia de un conjunto de factores de riesgo asociados a un complejo sistema celular-hormonal y dependiente de la ingesta de calcio y actividad física del paciente. Cuando en la densitometría se ha encontrado que el paciente cursa con osteoporosis definida como una masa ósea dos desviaciones estandar por debajo del **promedio esperado para el máximo pico de mineralización** o cuando ha existido un evento clínico como fractura vertebral, de Colles o de cadera es claro que el paciente debe

ser iniciado en tratamiento para su osteoporosis.

Tratamiento

Para describir el tratamiento es conveniente dividirlo en dos consideraciones:

Tratamiento general : El cual debe administrarse a todos los pacientes con osteoporosis

Tratamiento específico: Teniendo en cuenta la fisiopatología, los factores demográficos, etareos, de género y recursos económicos.

Tratamiento general:

Calcio: La razón fisiopatológica de la administración de calcio en el tratamiento de la osteoporosis es clara. La evidencia radica en estudios donde encontraron significativa reducción en la pérdida ósea con dosis de 500 mg/día de calcio elemental.

Vitamina D: La forma activa de la vitamina D ha mostrado su utilidad especialmente en el tratamiento de la osteopenia involutiva. En un estudio realizado por Chupay et al. se ha demostrado como la incidencia de fracturas disminuye en un 32% después de 18 meses de tratamiento. Es evidente que durante el envejecimiento los niveles de vitamina D disminuyen y existe como respuesta compensatoria un incremento en los niveles de hormona paratiroidea. En nuestros recientes estudios se ha encontrado que la vitamina D no solo es importante para el metabolismo del calcio sino también para la supervivencia de los osteoblastos a través de la inhibición de su apoptosis.

Actividad física: el incremento en la actividad física es de utilidad en todo tipo de paciente a cualquier edad no solo para la prevención de osteoporosis sino de enfermedad cardiovascular, existiendo un mínimo de riesgo en los muy viejos sin actividad física previa. La interacción entre calcio y ejercicio fue demostrada en una revisión de 17 referencias por Specker quien encontró que la actividad física favorece la mineralización solo cuando hay una ingesta de calcio mayor de 1000 mg/día y el efecto es más pronunciado en la espina lumbar y el radio. La definición y recomendaciones de actividad física se encuentran en numerosas publicaciones en la literatura.

Tratamiento específico:

Estrógenos: Mucho ha cambiado desde el último consenso de la National Osteoporosis Foundation en la que se mencionaban los estrógenos como el tratamiento de elección en la osteoporosis hormono-dependiente. En recientes estudios se han encontrado incremento importante en el riesgo de cáncer de mama sin olvidar el incremento en el riesgo de cáncer endometrial si no son administrados asociados a progesterona (ver estudio HERS, *JAMA*. 280(7):605-13, 1998 Aug 19. Y posteriores evidencias) Sin embargo en pacientes sin factores de riesgo, en la perimenopausia y con un control

mamográfico adecuado, la prescripción de estrógenos es de utilidad para reducir la incidencia de fracturas en un 50%, sobre todo en fracturas vertebrales. La posible prevención de otras enfermedades como Insuficiencia coronaria o Alzheimer debe ser observada con cautela hasta nueva evidencia esté disponible.

Bifosfonatos: Los bifosfonatos actúan en el hueso de dos maneras: bioquímica y celular. Al fijarse al hueso no permiten la interacción entre el osteoclasto y la matriz ósea lo que no permite su actividad de resorción. La segunda acción consiste en inducción de apoptosis en el osteoclasto. Recientemente se ha postulado que los bifosfonatos inhiben la apoptosis del osteoblasto en la osteoporosis esteroide-dependiente. Un problema común para el uso de los bifosfonatos es su reacción adversa más común, la esofagitis. Con las nuevas generaciones de bifosfonatos este problema se ha obviado asociado además a una mejor potencia en sus efectos farmacológicos. Alendronato y Etidronato son los bifosfonatos de uso más común en Norteamérica por vía oral (dosis de 400 mg/día para el Etidronato y 5 mg/día para el Alendronato en ciclos de 2 semanas cada 3 meses) y el pamidronato que es una adecuada opción para ser administrado por vía endovenosa. El tratamiento con bifosfonatos ha permitido disminuir la incidencia de nuevas fracturas de cadera hasta en un 50% de mujeres post-menopáusicas recibiendo además calcio y vitamina D (estudio FIT).

Calcitonina: La calcitonina ha demostrado utilidad en el manejo del dolor en la fractura vertebral, el mecanismo de acción analgésico de la hormona no es claro y parece estar relacionado con inducción de endorfinas. En cuanto a la masa ósea la calcitonina muestra una discreta recuperación de masa ósea pero no hay evidencia suficiente de que disminuya el número de fracturas.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSREs): Luego de un hallazgo casual de aumento en masa ósea en mujeres posmenopáusicas tratadas para cáncer de seno con Tamoxifén se encontró que estas drogas que actúan como agonistas o antagonistas de acuerdo al órgano blanco. Este modulador desplaza al estradiol en su unión con el receptor limitando la Función de Activación-2 (FA-2) lo que induce agonismo o antagonismo de acuerdo al tejido, en el hueso los MSREs inducen agonismo estrogénico lo que va a regular la actividad osteoclástica disminuyendo la reabsorción. Los dos MSREs más usados son el Tamoxifén y el Raloxifén. El efecto del tamoxifén en la masa ósea ha sido evaluado en mujeres durante la pre y la post-menopausia, los resultados durante la pre-menopausia muestran que el Tamoxifén disminuye la masa ósea efecto posiblemente asociado a niveles normales de estrógenos. Esto no ocurre en estudios en mujeres post-menopáusicas donde el Tamoxifén indujo un aumento del 2% anual en la masa ósea. El Raloxifén a dosis de 200 a 600 mg/día demostró disminuir los marcadores bioquímicos de resorción ósea de manera más significativa al compararlo con estrógenos en un estudio con 250 mujeres postmenopáusicas.

En otro estudio con Raloxifene a dosis de 30,60 o 150 mg/día vs placebo en 601

mujeres postmenopáusicas demostró incremento de la masa osea entre 2.5 a 2 desviaciones estandar significativa si se compara con el grupo placebo.

Pocos estudios han sido realizados en pacientes ancianos mayores de 70 años aunque algunos subgrupos de los estudios en curso han demostrado beneficio con buena tolerancia, añadiendo a ello los resultados promisorios en el perfil lipídico y la menor incidencia de cancer de seno que se asocia al tratamiento hormonal.

Hormona paratiroidea: Reeve y cols. usaron un terminal amino sintético humano de hormona paratiroidea en un pequeño grupo de sujetos ancianos con osteoporosis reportando una dramática mejoría histológica en recambio oseo y crecimiento trabecular. Basado en ello varios estudios han demostrado el beneficio del uso de la hormona paratiroidea como estimulante anabólico o de formación osea. Parece ser que por su capacidad de inducción de recambio oseo la paratohormona estimula la actividad osteoblástica además de un muy reciente hallazgo de inhibición de apoptosis en los osteoblastos. Esta es sin duda una excelente opción terapéutica en osteopenia involutiva y varios estudios con pacientes ancianos están en curso con dosis que van de entre 500 y 2000 unidades SC por día..

Hormona del crecimiento: Aprobada en los EEUU para ser usada en casos de deficit demostrado en hormona del crecimiento en ancianos los resultados en cuanto a masa osea no son muy significativos y la disminución en la incidencia de fracturas no es contundente ya que la hormona del crecimiento no tiene un importante efecto anabólico en el esqueleto envejecido.

Andrógenos: Estudios limitados y no muy conclusivos han demostrado un efecto de los andrógenos en el aumento de la masa osea, queda aun por realizar estudios con mayor número de población y con adecuados experimentos clínicos.

Fluoruros: El fluoruro de sodio utilizado por largo tiempo en Europa y Latinoamérica es el típico anabólico oseo porque induce actividad osteoblástica, sin embargo la recuperación el masa osea que se detecta en la densitometría no concuerda con una disminución significativa en la incidencia de fracturas. Nueva evidencia vuelve a tomar el fluoruro como tratamiento de la osteopenia involutiva pero con recomendaciones de optimización del tratamiento como son: prevención de la deficiencia de calcio, administrar vitamina D concomitante, usar preparaciones de corta vida media y usar ciclos intermitentes de tratamiento de alrededor de 6 semanas. Si además de detectar deficit en la formación se encuentra incremento en la absorción (por estudio bioquímico) se recomienda utilizar un tratamiento antiresortivo asociado.

Conclusión

La osteoporosis es un problema de salud pública y su consecuencia, las fracturas

osteoporóticas, son un importante y prevenible desencadenante de discapacidad en las personas mayores. Es importante para el clínico detectar los pacientes en riesgo, los casos activos de osteoporosis así como los pacientes con episodios de fracturas con el fin de iniciar un tratamiento oportuno. Cada día existen nuevas opciones terapéuticas para la osteoporosis pero el éxito del tratamiento depende de que el clínico conozca y maneje la fisiopatología de la enfermedad.

Figura 1- Interacción osteoclasto-osteoblasto © gduque

.

	Actividad osteoclástica	Osteoblasto-dependiente
PTH	+	+
Vitamina D	+/-	+
Calcitonina	++	-
Estrógenos	-	+
IL-6	+	+/-
TNF	+	+
Bifosfonatos	--	+/-
Andrógenos	-	+

Tabla 1. Respuesta del osteoclasto a diferentes estímulos hormonales y de factores de crecimiento. Papel de los osteoblastos en su regulación.

Raza blanca
BMI < 25
Menopausia precoz
Edad
Inmovilidad
Historia familiar
Fractura previa

Tabla 2. Factores de riesgo para osteoporosis primaria