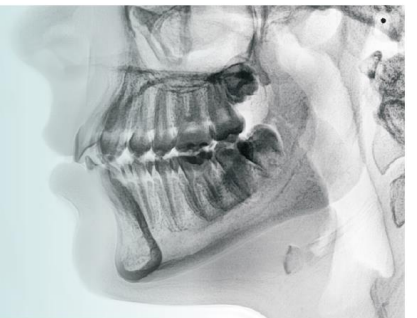
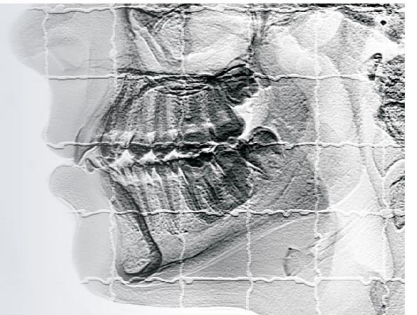
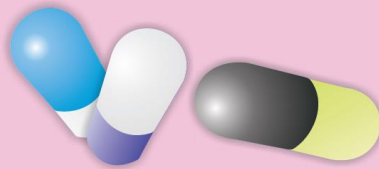
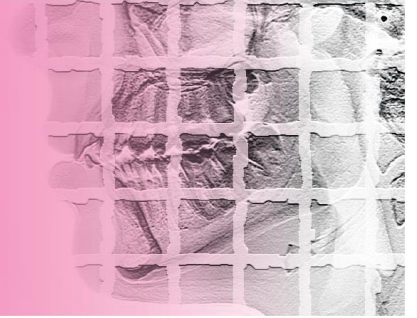




LA TERAPÉUTICA COMO ALIADA DE LA REHABILITACIÓN



Prof. Dra. CAROLINA VIRGA
Prof. Dra. ALEJANDRA AGUZZI

2020

ÍNDICE

3. INTRODUCCIÓN

4. TEJIDO ÓSEO. GENERALIDADES

9. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO: MATRIZ Y CÉLULAS

13. MODELADO Y REMODELADO DEL TEJIDO ÓSEO

17. REPARACIÓN ÓSEA

20. DIETA Y SALUD ÓSEA

33. FARMACOLOGÍA DE TEJIDO ÓSEO

54. FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DEL TEJIDO ÓSEO

61. BIBLIOGRAFÍA

La Terapéutica como aliada de la Rehabilitación es un libro que reúne conceptos actuales que interrogan y teorizan sobre los temas que convocan a quienes construyen día a día la clínica Odontológica.

En este material de Farmacología, usted encontrará la información más actualizada sobre biología ósea, y los principales fármacos que están disponibles hoy para tratar las distintas situaciones a nivel de tejido óseo, además de comprender mejor los planes terapéuticos sin producir efectos adversos.

La prescripción de medicamentos tiene un rol fundamental, ya que concreta la acción de salud después de un diagnóstico y evaluación, entregando las medidas farmacológicas y no farmacológicas acordes a las necesidades del paciente. Este es un proceso lógico-deductivo en el cual el prescriptor escucha el relato de los síntomas de su paciente, ejecuta un examen físico en busca de signos, realiza los exámenes clínicos que se requieran y concluye en una orientación diagnóstica y una decisión terapéutica, la que se traduce en la generación de una receta que incorpora, en su caso, el uso de medicamentos específicos.

En la prescripción, los medicamentos seleccionados no tan solo deben ser eficaces y seguros, sino que también costo-efectivos, incorporando el elemento de racionalidad a su uso y entregando al paciente la mejor alternativa terapéutica al costo más razonable, para él mismo o para el sistema de salud que absorba su costo.

La prescripción adecuada es posible si el profesional, con conocimientos basados en información actualizada e independiente y con la destreza necesaria, es capaz de identificar los problemas del paciente, permitiéndole seleccionar un esquema terapéutico adecuado. Si elige un medicamento, éste debe ser el apropiado a las necesidades clínicas del paciente, indicado a una dosificación que satisfaga sus requerimientos individuales, por un período adecuado y al costo más asequible. Para lograr este objetivo se debe contar con herramientas metodológicas y de búsqueda de información independiente, que permitan objetivizar y racionalizar al máximo el proceso deductivo, que culmina con la emisión de una prescripción, plasmada en una receta.

Esperamos que estas líneas sean de mucha utilidad.

Las Autoras.

INTRODUCCIÓN

La pérdida de hueso alveolar puede atribuirse a una variedad de factores, como patología endodóntica, periodontitis, traumatismos faciales y maniobras agresivas durante las extracciones. La mayoría de las extracciones se realizan sin tener en cuenta el mantenimiento de la cresta alveolar. Ya sea por caries, traumatismo o enfermedad periodontal avanzada, extracción dentaria y posterior cicatrización de la cavidad, las extracciones comúnmente resultan en deformidades óseas de la cresta alveolar, incluida la altura y el ancho de la cresta residual reducidos.

La severidad del patrón de curación puede plantear un problema para el odontólogo de dos formas posibles: crea un problema estético en la fabricación de una restauración implanto soportada o una prótesis convencional; y puede hacer la ubicación de un implante desafiante, si no inviable. Sin embargo, es posible minimizar estos problemas simplemente llevando a cabo la conservación de la cresta.

El éxito de los implantes dentales osteointegrados depende fundamentalmente de si hay un volumen suficiente de hueso sano en lugar del receptor en el momento de la colocación del implante. La colocación de un implante en un sitio con una cresta delgada podría resultar en una significativa dehiscencia. Por tanto, parece prudente prevenir la destrucción de la cresta alveolar y hacer esfuerzos para preservarlo durante los procedimientos de extracción.

Otra posibilidad de tratamiento para recuperar la eficiencia del sistema estomatognático además de la estética por la pérdida dentaria, es el uso de prótesis dentales removibles, parciales o totales. Sin embargo, el pronóstico de este tratamiento depende en gran medida de la cantidad de soporte óseo que exista en los huesos maxilares, lo que favorece tanto la retención como el soporte de las prótesis.

A pesar de la creciente investigación asociada al desarrollo y uso de biomateriales no autógenos, éstas aún no han conseguido reproducir las mismas características del propio hueso donante del paciente, hasta ahora considerado "gold standard" para procedimientos quirúrgicos en que se requiera grandes o moderadas reparaciones de volumen óseo, e incluso se han reportado una serie de desventajas que limitan su aplicación clínica.

Por otro lado, son variadas las terapéuticas utilizadas con fármacos que intervienen en la mineralización y el recambio óseo, tal es el caso del calcio, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, calcitonina, bifosfonatos, fluoruro de sodio (NaF), monofluorofosfato de sodio (MFP) y hormonas sexuales. Mientras que los tratamientos más prometedores

son denosumab y teriparatida. En el campo de la farmacología, diversos son los esfuerzos que se llevan a cabo para tratar de detener la pérdida ósea fisiológica gradual por el pasar de los años y de incrementar la masa ósea en las diversas patologías que cursan con balance óseo negativo. Por otro lado, en los últimos años se han realizado diversas investigaciones concluyentes respecto a la prevención de la pérdida ósea por los polifenoles.

TEJIDO ÓSEO

Generalidades

El hueso es un tejido altamente especializado que cumple básicamente dos funciones: por un lado, le da integridad mecánica al esqueleto con fines de locomoción y protección; y por otro, participa activamente en el mantenimiento de la homeostasis mineral. Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada.

Se distingue de los otros tejidos conjuntivos en que su matriz se encuentra mineralizada, por lo que es capaz de proveer sostén y protección. El mineral es fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. En virtud de su contenido mineral el tejido óseo sirve también como sitio de depósito de calcio y fosfato. Tanto el calcio como el fosfato pueden ser movilizados de la matriz ósea y captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones adecuadas en todo el organismo.

ORGANIZACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

Independientemente de su origen distinguimos en el hueso elementos comunes que analizaremos a continuación.

Estructura macroscópica

Observamos dos porciones, un hueso cortical, más compacto, ubicado en la parte exterior, y un hueso esponjoso, más poroso, en la parte central. Estos representan el 80 % y el 20 % de la masa ósea respectivamente. Sin embargo, la superficie total del hueso, considerando tanto las periostales como las endostales, es mayor en el esponjoso que en el compacto, en una relación de 4 a 1. La proporción entre uno y otro tipo determina diferencias mecánicas y metabólicas. Los huesos con mayor proporción de tejido compacto presentan una mayor resistencia mecánica, y un menor compromiso

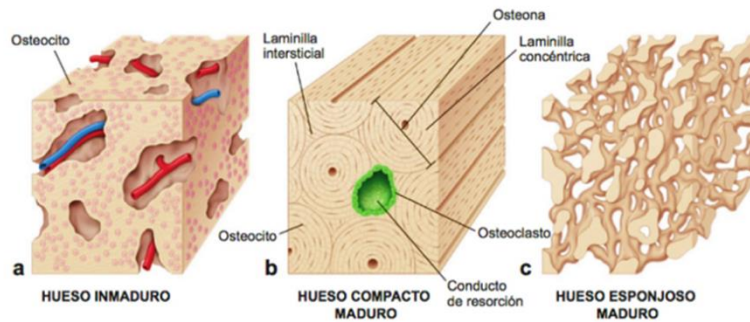
metabólico. De manera opuesta, los huesos con mayor proporción de tejido esponjoso tienen menor resistencia mecánica y mayor compromiso metabólico.

Según su forma, los huesos se clasifican en:

- 1- Huesos largos, que son tubulares, constan de diáfisis y epífisis. Tiene hueso compacto en la diáfisis y hueso esponjoso en el interior de las epífisis. Por ejemplo: el húmero del brazo.
- 2- Huesos cortos, que son cuboidales, tiene tejido esponjoso salvo en su superficie. Por ejemplo: huesos del tarso y del carpo.
- 3- Huesos planos, son delgados compuestos por dos placas casi paralelas de tejido óseo compacto que envuelven a otra de hueso esponjoso. Brindan protección. Por ejemplo: huesos del cráneo, esternón, omóplatos.
- 4- Huesos irregulares, que tiene forma compleja. Por ejemplo: vértebras y algunos huesos de la cara.
- 5- Huesos sesamoideos, están en algunos tendones, a los que protegen del uso y desgarrar excesivos. Por ejemplo: la rótula.

Según su grado de madurez los huesos se clasifican en laminar o maduro y reticular o inmaduro. El hueso maduro está compuesto principalmente por unidades cilíndricas llamadas osteonas (sistemas de Havers) que consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central (conducto de Havers) que contiene vasos y nervios. Los canalículos que contienen las prolongaciones de los osteocitos, en general se disponen siguiendo un patrón radial respecto al conducto. Entre las osteonas hay restos de laminillas concéntricas antiguas que reciben el nombre de laminillas intersticiales. El eje longitudinal de una osteona suele ser paralelo al eje longitudinal del hueso. Los conductos de Volkmann son túneles en el hueso laminar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde la superficie perióstica y endóstica para alcanzar el conducto de Havers; también conectan los conductos de Havers entre sí. Los conductos de Volkmann no están rodeados por laminillas concéntricas.

El hueso inmaduro es típico del feto en desarrollo, pero aparece en el adulto en regiones en donde el hueso se está remodelando; también es común encontrarlo en los alvéolos dentarios de la cavidad oral del adulto. No muestra un aspecto laminillar organizado, las fibras colágenas se encuentran entrelazadas. Este hueso contiene mayor cantidad de células que tienden a distribuirse al azar.



Esquema de hueso inmaduro y hueso maduro. Cuevas Montuschi B. Histología Tejido Conectivo Especializado Cartilaginoso, Óseo y Adiposo.

Todos los huesos están formados por dos tipos de estructuras arquitectónicas básicas: hueso cortical y hueso medular con formas tridimensionales y propiedades mecánicas distintas, así el hueso cortical es 10 a 20 veces más rígido que el hueso esponjoso. Cuando la distancia entre las trabéculas óseas es escasa decimos que el hueso es compacto, mientras que cuando la distancia entre trabéculas es grande, hablamos de hueso esponjoso.

Respecto a los huesos maxilares la mandíbula es el más complejo; se trata de un hueso plano y está compuesto por una capa cortical externa gruesa que rodea a la parte central esponjosa. La resistencia de la mandíbula está relacionada con el hueso compacto denso, que es más grueso en su parte anterior. El maxilar superior está formado por una cortical delgada situada superficialmente y un gran núcleo de tejido esponjoso de densidades variables.



Corte de maxilar inferior. Rodríguez M, et al. Manual de anatomía aplicada para odontología.

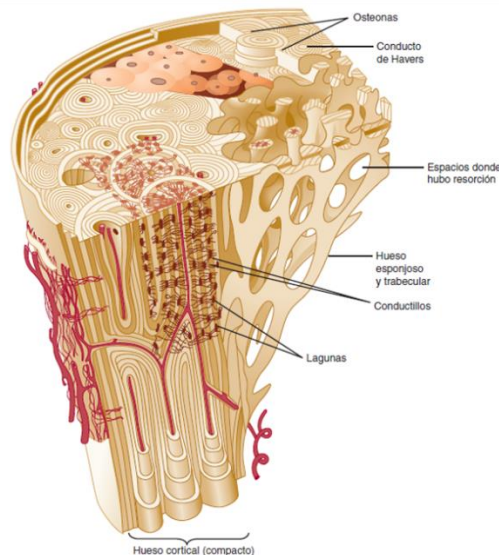
2014

Estructura microscópica

- **Tejido óseo cortical o compacto:** Se aprecia como una masa compacta, sin espacios apreciables a simple vista. Se encuentra en la parte externa de los huesos, por ejemplo, formando la mayor parte de la diáfisis de huesos largos, el exterior de huesos planos y en la parte más externa de las epífisis. Esto le confiere protección y soporte para el peso y movimiento. A nivel microscópico, la unidad estructural es la osteona. Cada una de ellas posee un conducto central por el que transcurren vasos sanguíneos y nervios, el conducto de Havers. Alrededor de cada conducto se depositan laminillas o trabéculas óseas, una sobre otra, concéntricamente, sin distancias entre sí, trabéculas de tipo laminar. Los conductos de Havers se comunican entre sí a través de conductos perpendiculares a la osteona, los conductos de Volkmann, por los que también transcurren vasos sanguíneos y nervios y se diferencian de los anteriores por no estar rodeados de laminillas concéntricas.

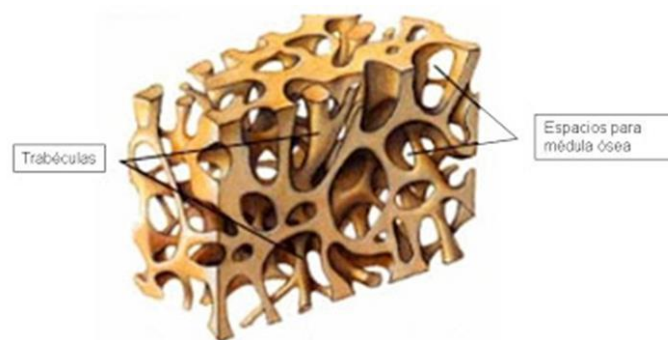
Los osteocitos se alojan en lagunas, en el interior de las laminillas o intratrabéculas. Estas células presentan numerosas prolongaciones que atraviesan la matriz ósea por canalículos, que permiten establecer comunicación con otras células y también con los conductos de Havers y Volkmann.

Entre las osteonas se encuentran zonas de tejido óseo, denominadas sistemas intersticiales, que corresponden a restos de osteonas degradadas.



Esquema de hueso cortical. A) Representación de la organización del hueso cortical. Se observan las laminillas concéntricas a un conducto formando las osteonas junto al sistema de conductos (de Havers y de Volkmann) por los que transcurren vasos y nervios. B) Esquema de las laminillas donde se aprecian los osteocitos en las lagunas y sus prolongaciones. Tortora G. y Derrickson B., 2009.

- **Tejido óseo medular o esponjoso:** Este tipo de hueso se denomina así por su aspecto a simple vista. Se encuentra en el interior de los huesos planos, cortos, irregulares y en la profundidad de las epífisis de huesos largos, como también en la metáfisis, cubierto por hueso cortical. Está formado por laminillas o trabéculas alejadas entre sí unas de otras; el espacio que queda entre ellas está ocupado por médula ósea. A diferencia del hueso compacto, el hueso esponjoso no contiene osteonas, sino que las láminas están dispuestas de forma irregular formando unos tabiques o placas llamadas trabéculas. Esas trabéculas inicialmente son inmaduras o reticulares o celulares o osteoideas, para luego ser maduras o laminares.



Esquema de hueso trabecular. *Tortora G. y Derrickson B., 2009.*

Las estructuras óseas descritas anteriormente están recubiertas por periostio (superficie externa) y endostio (superficie interna).

Periostio: Está compuesto por tejido conectivo y células osteogénicas. La capa superficial del periostio contiene principalmente fibras de colágeno y fibroblastos. Las fibras de Sharpey son haces de fibras colágenas del periostio que penetran en el tejido óseo, uniendo firmemente el periostio al hueso. En la porción más profunda, el periostio presenta mayor cantidad de células, principalmente células osteoprogenitoras. Estas células se multiplican por mitosis y se diferencian en osteoblastos, cumpliendo un papel importante en el crecimiento óseo y en la reparación de fracturas.

Endostio: Está constituido generalmente por una capa de células osteogénicas aplanadas que reviste las cavidades del hueso esponjoso, el canal medular, los conductos de Havers y los de Volkmann.

COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO: MATRIZ Y CÉLULAS

El tejido óseo contiene 60% de sustancias minerales, 10% de agua y 30% de componentes orgánicos. La rigidez y la dureza del tejido óseo están determinadas por la presencia de los constituyentes inorgánicos o minerales, en tanto que los componentes orgánicos y el agua le confieren un cierto grado de elasticidad y resistencia a las fracturas.

Matriz ósea

La matriz ósea se compone de una porción orgánica u osteoide y de sales inorgánicas. La matriz orgánica constituye el 40% del peso en seco y está formada por fibras de colágeno, proteoglucanos, fosfoproteínas, fosfolípidos y glicoproteínas; mientras que los componentes inorgánicos representan un 60% del peso en seco del hueso y están compuestos en su mayor parte por depósitos de fosfato de calcio cristalino (y una pequeña parte de fosfato de calcio amorfo), hidroxiapatita, con fórmula general $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Los cristales se disponen paralelamente a las fibras de colágeno. Además del fosfato de calcio, el componente mineral incluye otros iones como magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato.

La matriz orgánica está compuesta por fibras de colágeno y proteínas no colágenas incluidas en sustancia fundamental que contiene principalmente proteoglucanos. Como ya hemos mencionado, el colágeno representa un 90% de las proteínas de la matriz y es mayormente de tipo I, aunque también hay de tipo V y vestigios de colágeno tipo III, XI y XIII. Están presentes otras proteínas que son esenciales para el desarrollo, crecimiento y reparación del hueso. Esas proteínas son sintetizadas por células óseas y se pueden dividir en grupos:

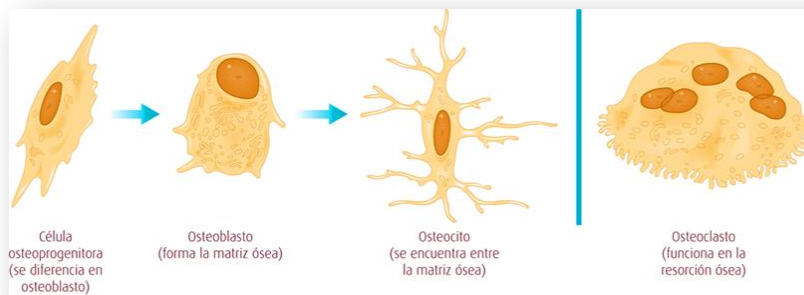
- **Proteínas glicosiladas**, como la Fosfatasa alcalina, osteonectina, tetranectina, tenascina-C y tenascina-W.
- **Proteínas dependientes de vitamina K**, γ -carboxiladas, como la osteocalcina que capta el calcio desde la circulación, atrae y estimula osteoclastos. Esta proteína es sintetizada por células osteoblásticas y se relaciona con la mineralización ósea. Luego de su síntesis la mayor parte es carboxilada e incorporada a la matriz extracelular pero una pequeña parte no se carboxila y se libera a circulación; Proteína S que interviene en el removimiento de células que entran en apoptosis; y Proteína-Gla de Matriz (MGP) que participa en el desarrollo de calcificaciones vasculares.
- **Glucoproteínas multiadhesivas** que actúan en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas a la matriz mineralizada. Por ejemplo: sialoproteínas como la osteopontina (que interviene en la adhesión de las células a la matriz

ósea) y las sialoproteínas I y II (que intervienen en la adhesión celular e inician la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización).

- **Factores de crecimiento y citoquinas** que son proteínas reguladoras pequeñas entre las que se encuentran los factores de crecimiento parecidos a insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor transformante de crecimiento β (TGF- β), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y las interleuquinas (IL-1, IL-6).

CÉLULAS ÓSEAS

Las células del tejido óseo se pueden diferenciar en cuatro tipos: osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento y osteoclastos. Además, existe un tipo celular presente en la médula ósea, las células progenitoras de médula ósea (CPMO) o células estromalesmesenquimáticas. Excepto los osteoclastos, cada una de estas células se puede considerar como una forma diferenciada de las células progenitoras mesenquimales.



Células óseas. Sepúlveda Saavedra J. *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular. 2014.*

- **Células progenitoras de médula ósea (CPMO)**

También conocidas como células estromales mesenquimáticas, las células progenitoras de médula ósea son un grupo de células indiferenciadas que presentan un alto potencial proliferativo teniendo dos características: son capaces de autorrenovarse, es decir, formar células idénticas a las de origen, y tienen la capacidad de generar uno o más tipos celulares que desempeñan funciones específicas en el organismo, es decir, presentan pluripotencialidad.

Las células estromales mesenquimáticas o CPMO (MSC, mesenchymal stem cells en inglés) son células que derivan de tejidos mesenquimáticos como la médula ósea y el

tejido adiposo, son multipotentes y pueden diferenciarse a varios tipos celulares como osteoblastos, adipocitos y condroblastos según el microentorno al que sean expuestas. Además de las CPMO, en la médula ósea se encuentran las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), que dan origen a los componentes de la sangre.

➤ **Células osteoprogenitoras**

Las células osteoprogenitoras derivan de la diferenciación de células progenitoras de médula ósea, aparecen en la mesénquima fetal en los centros de osificación, en el endostio y en la parte profunda del periostio. Tienen una morfología similar a la de los fibroblastos, con núcleos aplanados y citoplasma claro. Durante la formación de hueso, las células osteoprogenitoras se dividen y desarrollan a células formadoras de hueso u osteoblastos. Esto ocurre durante la vida fetal y la etapa de crecimiento, pero en el adulto se relaciona con la reparación de fracturas.

➤ **Osteoblastos**

Los osteoblastos son el único tipo de célula responsable de la formación de hueso. Se originan a partir de células madre mesenquimales que tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos maduros. Hay cuatro etapas de maduración que han sido identificadas en la diferenciación de osteoblastos: preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos y células óseas de revestimiento. Siempre que los estímulos apropiados están presentes, las células madre mesenquimales forman preosteoblastos. Histológicamente estas células se asemejan a los osteoblastos y poseen tinción positiva para la fosfatasa alcalina. Sin embargo, carecen de algunas de las características de los osteoblastos maduros incluyendo la capacidad de producir tejido mineralizado. Los preosteoblastos dan lugar a la maduración de los osteoblastos, que pueden ser identificados por su morfología cúbica y fuerte positividad de la fosfatasa alcalina. Ellos residen a lo largo de la superficie del hueso en los sitios de formación de hueso activo. Los osteoblastos secretan colágeno tipo 1, el bloque básico de construcción de hueso. Además, producen proteínas no colágenas incluyendo osteocalcina y la fosfatasa alcalina, que es esencial para la deposición mineral. Los osteoblastos maduros tienen uno de tres destinos: se dirigen hacia una apoptosis, pueden diferenciarse a osteocitos o convertirse en células de revestimiento. Aproximadamente 50 a 70% de los osteoblastos se someten a un proceso de apoptosis.

La función primaria de los osteoblastos es la formación de hueso. Por lo tanto, el osteoblasto tiene un papel en la formación inicial del esqueleto, así como en los procesos continuos de crecimiento óseo y de remodelación.

➤ **Osteocitos**

Los osteocitos son antiguos osteoblastos que quedan incluidos en lamatriz no mineralizada (osteoide) durante la formación ósea; constituyen el 90-95% de la

población de células óseas adultas. La compleja transición fenotípica del osteoblasto al osteocito ha sido revisada recientemente. Sin embargo, una característica importante de la transición es un cambio dramático tanto en la forma como en la función de una célula cuboidal especializada para la secreción activa de la matriz extracelular a una célula dendrítica con un cuerpo de célula pequeña y numerosos procesos largos y delgados que se conectan con sus vecinos. La red de osteocitos interconectados es visible como lagunas (orificios en la matriz ósea ocupada por cuerpos celulares de osteocitos) y canalículos (canales en el hueso que rodean los procesos de los osteocitos) que constituyen quizás la característica morfológica más distintiva del tejido óseo a nivel microscópico. La formación de procesos de osteocitos comienza antes de que la matriz ósea se mineralice.

Se considera que los osteocitos son las células responsables de detectar señales mecánicas en los huesos y, en consecuencia, de orquestar la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos. Los cuerpos celulares de los osteocitos están interconectados a través de extensiones celulares dendríticas largas (50–60 por célula). Las lagunas junto con los canalículos forman la red lacuno-canalicular (LCN). La gran área de superficie de los osteocitos y sus largos procesos permiten una rápida transducción de señales.

Los osteocitos son células altamente mecanosensibles y capaces de influir directamente en los osteoclastos que reabsorben el tejido óseo, así como en los osteoblastos formadores. La estimulación mecánica de los osteocitos provoca cambios en su actividad metabólica, ajustando la diferenciación, reclutamiento, y la acción de los osteoblastos y los osteoclastos. Además, hay evidencia sustancial de que los osteocitos son capaces de cambiar su actividad enzimática y la síntesis de ARN en el hueso intacto rápidamente después de la carga mecánica.

➤ **Osteoclastos**

Los osteoclastos son células multinucleadas que reabsorben la matriz ósea y mantienen el esqueleto sano al asegurar el recambio óseo. Surgen del linaje monocito-macrófago bajo la estimulación de dos citoquinas fundamentales: el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador del receptor del factor nuclear kappa-ligando (RANKL), ambos producidos principalmente por osteoblastos en el hueso, por lo tanto, participando activamente en la regulación de la formación de osteoclastos.

La señalización RANKL / RANK es fundamental para la diferenciación de osteoclastos. Dentro del hueso, RANKL se produce principalmente por células estromales, osteoblastos y osteocitos. Los osteoblastos también producen osteoprotegerina (OPG) que actúa como un receptor señuelo para RANKL, inhibiendo su unión a RANK expresada por los precursores de osteoclastos. Por lo tanto, la OPG se considera un

regulador negativo de la diferenciación de osteoclastos. Otro paso crucial de la diferenciación de osteoclastos es la fusión de los precursores de osteoclastos.

Un osteoclasto maduro es una célula multinucleada y polarizada, en la que es posible identificar dominios de membrana específicos que reflejan funciones específicas. En la membrana apical hay una "zona de sellado" que contiene dos áreas distintas llamadas "membrana de sellado" y la "zona transparente". La "membrana de sellado" es una porción de membrana orientada hacia el hueso que incluye estructuras de adhesión llamadas podosomas. Estos se fabrican mediante microfilamentos de actina, moléculas de adhesión, proteínas adaptadoras y de señalización, que durante la reabsorción ósea son esenciales para la formación de aros periféricos llamados anillos de actina. Esta adhesión apretada es obligatoria para la actividad de los osteoclastos, sellando así la porción de la matriz ósea a degradar. Adyacente a la "zona de sellado" se encuentra el "tablero rizado", una peculiar estructura de membrana que consta de varias expansiones de membrana. Aquí, las membranas lisosomales se fusionan con la membrana del osteoclasto permitiendo la liberación de enzimas lisosomales que digirán la parte orgánica de la matriz.

➤ **Células de revestimiento óseo**

En las zonas donde no hay remodelamiento óseo, la superficie está cubierta por una capa de células planas. Proviene de osteoblastos que no sufrieron apoptosis ni se convirtieron en osteocitos luego del proceso de formación ósea y que redujeron su citoplasma y maquinaria de organelas para convertirse en células quiescentes. Se encuentran revistiendo superficies externas e internas del hueso, donde no hay osteoblastos ni osteoclastos. Las que están en la superficie externa se denominan células periósticas y las que se ubican en la parte interna, células endósticas. Estas células poseen prolongaciones citoplasmáticas que se extienden en canalículos, comunicándose con los osteocitos. Por eso se cree que intervienen en el mantenimiento y nutrición de los osteocitos y además regulan el movimiento bidireccional del calcio y el fosfato entre el hueso y la sangre.

MODELADO Y REMODELADO DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo, al igual que todos los tejidos del organismo, sufre un proceso de crecimiento y desarrollo desde el comienzo de la vida hasta la edad adulta. Proceso dinámico, en el que está implicado el proceso de modelado, responsable del control del crecimiento y morfología del hueso y el proceso de remodelado, responsable del equilibrio entre la formación y la resorción. De tal modo que, aunque macroscópicamente el sistema óseo parece ser estático, es bastante activo a nivel microscópico.

El modelado es el proceso organizado de la célula ósea que permite el crecimiento óseo y regula la resistencia del hueso, mediante la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos situados estratégicamente. Se realiza por medio del crecimiento óseo endocondral y constituye la base del crecimiento longitudinal del hueso.

La remodelación ósea (formación y resorción) es un proceso continuo y secuencial de degradación y reparación de las cavidades microscópicas del hueso. Está basado en la resorción y formación de poblaciones celulares en relación con el reemplazo de hueso viejo por nuevo, con el fin de asegurar la integridad del esqueleto.

El tejido óseo está bajo constante remodelación, reemplazando el hueso viejo por hueso nuevo. La remodelación ósea es llevada a cabo por los osteoclastos que son las células encargadas de la destrucción (reabsorción) del tejido viejo, y por los osteoblastos, que sintetizan el tejido nuevo. En la remodelación ósea la reabsorción y formación ósea están estrechamente acopladas en zonas delimitadas que son llamadas unidades multicelulares básicas (BMUs).

Eventos celulares asociados a la remodelación ósea

- Activación

El comienzo del proceso de remodelación está determinado por micro-fracturas sensadas por los osteocitos, o por estímulo hormonal u otros factores sobre las lining cells que recubren la superficie ósea. Estas células secretan RANKL (RANK ligando), proteína que activa al receptor RANK (receptor activador del factor nuclear kappa β) en los preosteoclastos. La interacción entre RANK y RANKL permite la diferenciación y maduración de osteoclastos activos capaces de reabsorber el tejido óseo.

- Reabsorción

Los osteoclastos son células grandes (50 a 100 μm de diámetro), multinucleadas, con abundantes mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso mediante moléculas de adhesión; una vez adherido a la matriz, el osteoclasto desarrolla proyecciones de la membrana plasmática: el ribete en cepillo (ruffled border). Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases: primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y el ribete en cepillo. La acidificación (pH= 4) se logra bombeando hacia el hueso iones H^+ . Los componentes orgánicos de la matriz, principalmente el colágeno, son degradados por metaloproteinasas y catepsinas K, B y L secretadas por el osteoclasto. Cuando se ha completado el proceso de reabsorción los osteoclastos mueren por apoptosis.

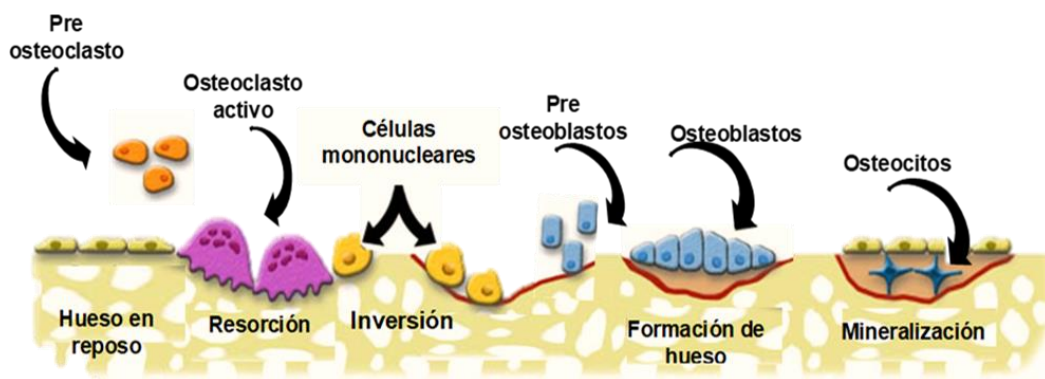
- Formación

Los osteoblastos se reclutan en el sitio de remodelación bajo estímulos de diversos factores de crecimiento y secretan nueva matriz orgánica (osteoide). Luego de 11 días el osteoide comienza a mineralizarse, y esto continúa hasta que se rellena totalmente la cavidad (aproximadamente 2 ó 3 meses), completándose la remodelación ósea.

- Reposo

Un cierto número de los osteoblastos involucrados en la remodelación de la BMU pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse a osteocitos; otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento (superficies en reposo), y otra parte de ellos mueren por apoptosis.

REMDELADO OSEO



Representación de fases del remodelado óseo. Reyes-García R. *Enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo. Endocrinol Nutr.* 2011; 58(7):353-359.

Regulación del remodelado óseo

Múltiples polipéptidos, hormonas y citoquinas regulan la diferenciación, crecimiento, actividad y apoptosis de los osteoblastos. Estos pueden tener efectos bifásicos o conductas opuestas en diferentes células.

PTH: La PTH es una proteína de 84 aminoácidos sintetizada por las glándulas paratiroides y cuya secreción aumenta ante disminuciones de la calcemia. A nivel óseo estimula el crecimiento de las células osteoprogenitoras, mientras inhibe la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos. También induce proliferación de osteoclastos con el consecuente aumento de la resorción ósea. A nivel renal estimula una mayor reabsorción de Ca por estimulación de receptores asociados a adenilil ciclasa en las células de los túbulos renales. Además, estimula en el riñón la actividad de la enzima

25-hidroxivitamina D-1- α -hidroxilasa lo cual conduce a un incremento de 1,25(OH)₂ vitamina D y como consecuencia una mayor absorción de Ca a nivel intestinal.

Péptido relacionado a PTH (PTHrp): Actúa localmente como factor parácrino y autócrino. Se aisló inicialmente de tumores asociados a hipercalcemia tumoral de origen humoral. De forma similar a la PTH, el PTHrP estimula la actividad osteoclástica y la resorción ósea, así como la reabsorción tubular y aumento de la absorción intestinal de calcio, acciones que conducen a hipercalcemia. En tejidos específicos, como el hueso, mediante su dominio N-terminal interactúa con el receptor tipo I de PTH (PTH1R), presentando un papel importante en la formación ósea, mediante la estimulación celular, la supervivencia y la diferenciación de osteoblastos. Ratones homocigotos knock out para PTH presentan un aumento de la formación ósea asociado a sobre-expresión de PTHrp, mientras que ratones knock out para PTHrp presentan una notable disminución de la masa ósea.

Glucocorticoides (GCs): Es conocido que los glucocorticoides actúan a través de dos vías diferentes. Las acciones clásicas se producen a través de la vía genómica, pero algunos de los efectos de los GCs se producen en fracción de segundos o minutos, los cuales no podrían explicarse por esta vía]. Por lo tanto, se postula que estos efectos rápidos se producen a través de diferentes mecanismos no genómicos. Los GCs inducen disminución de la masa ósea, debido a sus amplios efectos en diferentes niveles del organismo: disminuyen la absorción intestinal de calcio, aumentan su excreción renal, disminuyen la liberación de estrógenos y testosterona, disminuyen la fuerza muscular, modifican factores óseos locales y alteran la actividad y diferenciación de las células óseas.

Vitamina D: La radiación solar ultravioleta B entre 290 a 315 nm convierte al 7-dehidrocolesterol en provitamina D la cual se convierte posteriormente en vitamina D. Luego esta es metabolizada a nivel hepático por acción de la enzima 25-hidroxilasa en 25- hidroxivitamina D. La 25-hidroxivitamina D es metabolizada a nivel renal por la enzima 25- hidroxivitamina D-1- α -hidroxilasa a su forma activa 1,25(OH)₂ vitamina D. Los niveles de esta forma activa son regulados por la concentración plasmática de PTH, Ca y P. Otro de los factores que puede regularla es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Este último es secretado por los osteocitos, y hace que el cotransportador Na⁺ /P sea internalizado en las células renales e intestinales suprimiendo la síntesis de 1,25(OH)₂ vitamina D. La enzima 25- hidroxivitamina D-24-hidroxilasa puede catabolizar tanto a 25(OH) vitamina D como a 1,25(OH)₂ vitaminas D a su forma biológicamente inactiva. Aunque son varios los metabolitos relacionados a la vitamina D, cuando se

determina su concentración sanguínea el metabolito que se mide es la 25(OH) vitamina D.

Esteroides sexuales: Los receptores clásicos para estrógenos o andrógenos están presentes en condrocitos, células del estroma de la médula ósea, osteoblastos y osteoclastos lo cual indica que en parte sus acciones son mediadas directamente. Ambos presentan efectos proapoptóticos en osteoclastos y antiapoptóticos en osteoblastos y osteocitos. La disminución de estrógenos induce un aumento de la producción de citoquinas como IL-6, TNF- α e IL-1 las cuales al actuar sobre células del estroma y precursores osteoclásticos regulan la expresión de RANKL, M-CSF y osteoprotegerina. De esta forma la pérdida de estrógenos, común en la menopausia, produce pérdida de masa ósea.

Leptina: Presenta efectos duales en tejido óseo. En la etapa temprana de la vida puede estimular el crecimiento óseo mediante estímulos angiogénicos y osteogénicos sobre las células precursoras del estroma. Por el contrario, en tejido óseo adulto con alto remodelado puede disminuir el crecimiento por estimulación de la expresión de osteoprotegerina.

REPARACIÓN ÓSEA

La reparación ósea es el proceso que tiene lugar después de un trauma óseo y generalmente ocurre en dos fases: una de reparación inicial y una segunda fase de remodelación. Es un proceso complejo que requiere de la interacción de las células mesenquimales en las diferentes etapas de diferenciación y de una cascada coordinada de factores de crecimiento, citoquinas y proteínas osteoinductoras.

En la fractura de hueso largo, en primer lugar, en la zona afectada por un trauma, se produce un hematoma que es reabsorbido por los macrófagos. Paralelamente, y como consecuencia del proceso inflamatorio, granulocitos, monocitos y linfocitos migran a la herida acompañados de células mesenquimales pluripotenciales. Estas células producen en el lugar del trauma un exudado con citoquinas y mediadores de la inflamación que reclutan más células inflamatorias y factores de crecimiento. Dependiendo del estímulo, las células migran, proliferan y se diferencian en células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, los cuales producirán los vasos y un nuevo tejido conectivo que reemplazará al coágulo que se origina como consecuencia de la hemorragia que produce el trauma. Esta fase se conoce como fase de inflamación. La fase de reparación aparece a continuación y en ella, son las células formadoras de hueso las que intervienen. Estas células establecen puentes de tejido

óseo inmaduro sin orientación espacial definida. En una fase posterior se lleva a cabo la remodelación. El tejido óseo inmaduro formado en la fase anterior es sustituido por otro tejido de tipo laminar, hueso maduro con presencia de osteonas.

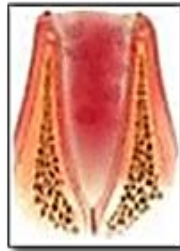
Hueso alveolar

La apófisis alveolar se define como la parte de los maxilares superior e inferior que forma los alvéolos de los dientes. La apófisis alveolar está compuesta por hueso que se forma tanto por células del folículo o saco dentario (hueso alveolar propiamente dicho) como por células que son independientes del desarrollo dentario. Junto con el cemento radicular y el ligamento periodontal, el hueso alveolar constituye el periodonto de inserción del diente, cuya función principal consiste en absorber y distribuir las fuerzas generadas por la masticación y otros contactos dentarios.

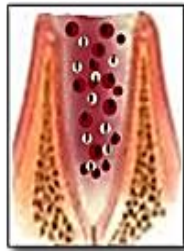
Las paredes de los alvéolos están revestidas por tejido óseo cortical y el área entre los alvéolos y las paredes de tejido óseo compacto del maxilar está ocupada por hueso esponjoso. Éste ocupa la mayor parte de los tabiques interdentes, pero sólo una porción relativamente pequeña de las tablas óseas vestibular y palatina. El tejido óseo esponjoso contiene trabéculas óseas cuya arquitectura y dimensiones están determinadas en parte genéticamente y en parte como resultado de las fuerzas a las cuales están expuestos los dientes durante la masticación. En maxilar superior el hueso de las caras vestibular y palatina de la apófisis alveolar varía de espesor entre una y otra región. La tabla ósea es gruesa en la cara palatina y en la cara vestibular de los molares, pero en la cara vestibular de la región anterior es delgada.

El tejido óseo que reviste la pared de los alvéolos (hueso alveolar propiamente dicho) a menudo se continúa con el hueso compacto o cortical en las caras lingual (L) y vestibular (B) de la apófisis alveolar. En la mandíbula el hueso de las caras vestibular y lingual de la apófisis alveolar varía de espesor de una a otra región. En las regiones de incisivos y molares, la tabla ósea ante la cara vestibular de los dientes es mucho más delgada que en la cara lingual. En la región de los molares, el hueso es más grueso en la superficie vestibular que en la lingual.

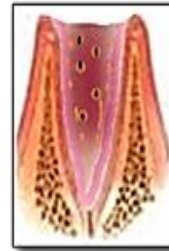
CURACIÓN DEL ALVÉOLO POST-EXTRACCIÓN



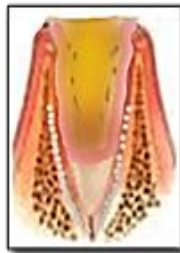
Primeras 24Hs
Formación y estabilización del coágulo sanguíneo



48 a 72Hs
El coágulo es reemplazado por tejido de granulación



96 Hs
El epitelio de los márgenes comienza a proliferar para cubrir el tejido de granulación



7 Días
En el fondo del alveolo aparecen osteoblastos y osteoide. Presencia de tejido de granulación



21 Días
Proliferación epitelial desde los márgenes formación de trabéculas.



6 Semanas
Presencia de tejido conectivo, hueso laminar, trabéculas. La herida de tejidos blandos se ha cerrado y epitelizado

Esquema del proceso de cicatrización del alveolo post-extracción
Modificado de, Lindhe Jan *Periodontología Clínica E Implantología Odontológica 3 Ed Panamericana 2009.*

Después de la extracción dentaria, las células osteoprogenitoras que migran hacia el coágulo que ocupa el alvéolo, formarán un tejido osteoide que se mineralizará con el paso del tiempo. Pero la cicatrización alveolar post-extracción no conserva la integridad anatómica del hueso. Cuando los dientes se extraen, el hueso alveolar deja de ejercer su principal función, por lo que tiende a resorberse, con una reducción rápida de la altura y el ancho de los procesos alveolares.

La resorción ósea se produce en 2 fases: durante la primera fase, el hueso alveolar es rápidamente reabsorbido y sustituido por tejido óseo reticular que conduce a una gran reducción en la altura de hueso, especialmente por vestibular del alvéolo, como su porción crestal se compone únicamente de hueso fasciculado, la tabla vestibular experimenta más resorción porque es generalmente más delgada. Durante la segunda fase, la superficie externa del hueso alveolar es remodelada provocando una contracción del tejido horizontal y vertical.

DIETA Y SALUD ÓSEA

Se considera que una dieta es adecuada cuando consigue un aporte de nutrientes en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades del organismo. En la actualidad, además se requiere que la dieta sirva para promocionar la salud, mejorar el bienestar y reducir el riesgo de enfermedades de la población. Sin embargo, el papel de la nutrición como factor preventivo de enfermedad no está del todo claro. En relación a la salud ósea interesa incrementar el pico de masa ósea y disminuir la pérdida ósea que acontece con la edad, con la finalidad de evitar o retrasar la incidencia de fractura.

Desde hace varios años se especula que el perfil de crecimiento y el estado de salud y enfermedad se establecen en los primeros años de la vida, especialmente durante el desarrollo fetal. Así, el riesgo de padecer determinadas enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes mellitas tipo 2, el síndrome metabólico e incluso la propia osteoporosis, se programa en las últimas fases del desarrollo embrionario. Influencias adversas durante este período, incluida la desnutrición materna, influyen en la génesis de estas enfermedades en la edad adulta del recién nacido. Una dieta equilibrada en la mujer embarazada determinará la adquisición de unos huesos sanos en su hijo. Se ha observado una asociación directa entre el número de nutrientes en la dieta de la mujer gestante y la densidad ósea de los niños cuando éstos han cumplido 8 años.

Durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta una dieta equilibrada permitirá alcanzar un pico de masa ósea adecuado. Aproximadamente el 60% de la masa ósea con la que cuenta un adulto se gana durante el crecimiento puberal. Durante la madurez se produce una pérdida ósea lenta, pero mantenida. De igual forma, esta pérdida depende sobre todo de factores genéticamente determinados, pero también de factores ambientales. Pero, además, en el anciano diferentes trabajos han establecido una relación directa entre una mala situación nutricional y la fragilidad ósea. Una pérdida de aproximadamente un 5% del peso corporal aumenta el riesgo de fractura de cadera en 1,8 veces.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y SALUD ÓSEA

A la hora de establecer unas recomendaciones poblacionales en relación a la dieta y salud ósea hay que considerar tres aspectos importantes. En primer lugar, la mayoría de los estudios de intervención se han realizado en individuos con un riesgo elevado de fractura, o bien porque ingieren una dieta pobre en el nutriente a estudio, o bien porque

la densidad ósea de la que parten es baja o porque existen antecedentes personales de fractura. Estos estudios son útiles para evaluar la respuesta a un tratamiento determinado, pero no para establecer la eficacia de medidas preventivas aplicables a la población general, en especial a los individuos con riesgo bajo de fractura. En segundo lugar, los requerimientos nutricionales de cada componente de la dieta se establecen de acuerdo al equilibrio del nutriente en el organismo, en definitiva, en relación a la absorción intestinal y a las pérdidas obligadas. No son, por tanto, recomendaciones para prevenir enfermedades crónicas. Por este motivo, no es sorprendente que a medida que la ciencia avanza en el conocimiento del metabolismo de los diferentes nutrientes, las referencias nutricionales establecidas por la Food and Nutrition Board se vean modificadas. En tercer lugar, diferentes organismos internacionales proponen sus propias recomendaciones, basándose más en estudios clínicos de intervención que en el equilibrio metabólico del nutriente en el organismo. Por ello se pueden encontrar en la literatura recomendaciones de ingesta diferentes para un mismo nutriente, establecidas por diferentes consensos nacionales.

COMPONENTES DE LA DIETA QUE INTERVIENEN EN EL MANTENIMIENTO DE UN HUESO SANO

El hueso está compuesto principalmente por proteínas y minerales. Por este motivo, en la prevención de osteoporosis se recomienda ingerir una dieta adecuada en los materiales propios de la arquitectura del hueso, como son las proteínas, el calcio y el fósforo. Pero, además, existen otras sustancias implicadas en el metabolismo óseo que se obtienen a través de los alimentos.

Principales nutrientes que intervienen en la salud del hueso.

- Calcio
- Vitamina D
- Proteínas
- Fósforo
- Magnesio
- Sodio
- Flúor
- Manganeso
- Boro
- Zinc
- Cobre

- Vitamina A
- Vitamina C
- Vitamina B6
- Vitamina K

CALCIO

El contenido total de calcio en el organismo humano es de 20-25 g/kg de tejido magro, es decir un total de aproximadamente 1-1,2 kg. Casi todo ese calcio se halla formando parte del esqueleto (99%), mientras que el resto se distribuye entre los músculos (0,3%) y otros tejidos (0,7%).

En el líquido extracelular se encuentra el 0,01%. El calcio en sangre circula de tres formas, 1) libre (calcio iónico): 45-48%; 2) unido a proteínas: 40-45%; 3) en forma de sales (citrato y fosfato de calcio): 7-12%.

El calcio en sangre (calcemia) está estrechamente regulado, con valores entre 9 y 10,5 mg/dl (2,2 - 2,6 mmol/l). Aunque el balance del calcio sea negativo (por poco ingreso o mucha pérdida) la calcemia es normal, ya que esa es la prioridad para el organismo. Como ante un balance negativo se obtiene calcio del hueso para mantener la calcemia, se explica así que pacientes con osteoporosis severa tengan este parámetro normal.

El pH y el nivel de albúmina en sangre influyen en la calcemia. El pH cambia la proporción entre el calcio iónico y el unido a proteínas, ya que en acidosis aumenta el calcio iónico (se une menos a proteínas), mientras que en alcalosis ocurre lo opuesto (menor calcio iónico y mayor chance de síntomas de hipocalcemia). Como el nivel de albuminemia determina la cantidad de calcio unida a proteínas, ante una disminución de la misma la calcemia "total" disminuye, pero el calcio iónico se mantiene constante (ya que es el que regula las acciones biológicas). Se ha estipulado hace tiempo un cálculo aproximado: por cada gramo de albúmina que se aleje de 4 g/dl, se debe agregar o disminuir 0,8 mg/dl de calcio. Por ejemplo, si la albuminemia es de 3 g/dl (un gramo menos), y la calcemia total es de 8 mg/dl, la "calcemia corregida" es de 8,8 mg/dl.

Farmacocinética

La absorción intestinal de calcio varía con el aporte dietario, y oscila entre el 15 y 70% de la ingesta. A mayor ingesta, mayor absorción total, pero el porcentaje de calcio absorbido va disminuyendo. A la inversa, ante ingestas muy bajas, la absorción neta intestinal aumenta (se absorbe un gran porcentaje de un bajo aporte). Por lo tanto, si se ingieren 2 comprimidos de calcio de 500 mg cada uno se absorberá más que una ingesta

de 1.000 mg. Además, grandes variaciones de la ingesta se acompañan de pequeñas variaciones de la calciuria.

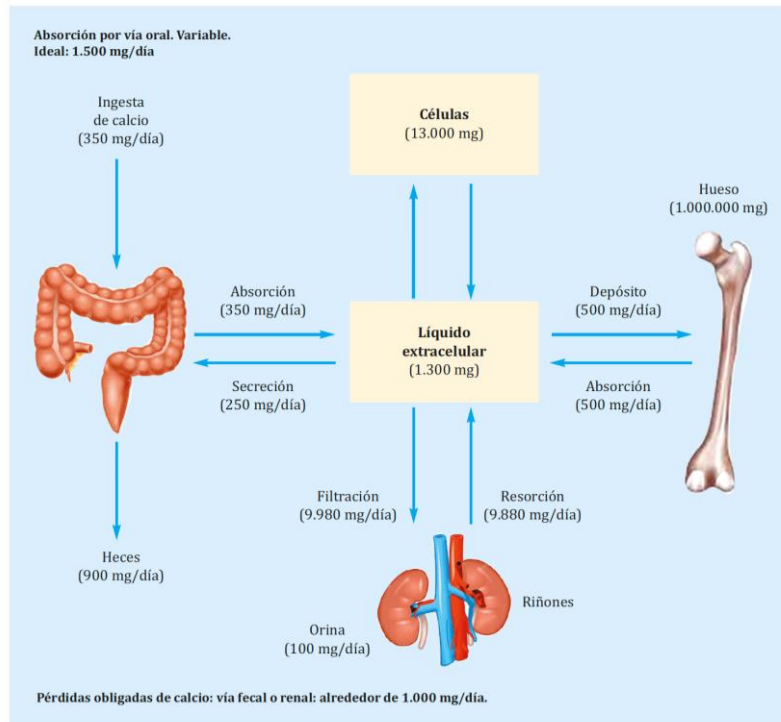
Los mecanismos involucrados en la absorción son pasivos y activos (estos últimos vitamina D-dependientes). La absorción neta está sujeta a regulación metabólica. El nivel de vitamina D activa (calcitriol o 1-25(OH)₂ D) es el responsable de la absorción en duodeno y yeyuno. A su vez, déficit de calcio o de fósforo llevan a un aumento de producción de 1-25(OH)₂ D. Por su parte, la parathormona (PTH) probablemente no tiene acción directa, solo un control indirecto regulando la síntesis de 1-25(OH)₂ D. La calcitonina no tiene un rol en la absorción intestinal.

Otros factores que influyen en la absorción de calcio son:

- presencia de ácido clorhídrico: individuos con falta de ácido o con consumo crónico de los anti-ácidos inhibidores de la bomba de protones tienen más “osteoporosis densitométrica” y fracturas;
- nivel de vitamina D: sin niveles adecuados se absorbe menos del 10-15% del calcio de la dieta. En estado de “suficiencia” se aumenta al 30-40%.

El calcio filtra en los riñones y el 70% es reabsorbido en el túbulo proximal. Aquí la reabsorción está acoplada a la de sodio y es predominantemente pasiva. Otro 20% se reabsorbe activamente en el asa gruesa de Henle (donde la droga diurética “furosemida” altera este proceso y aumenta la calciuria), un 8% en el túbulo contorneado distal (TCD), principal sitio de regulación de la calciuria, y menos del 5% en tubos colectores. De esta manera la calciuria es entre un 0,5 y 5% de la carga filtrada. El valor normal de calciuria es de 100-200 mg/día en mujeres y hasta 250 mg/d en hombres, o menor de 4 mg/kg de peso corporal.

La eliminación de sodio por orina depende de la ingesta de sodio. A mayor entrada, mayor natriuria, y el exceso de sodio en la orina aumenta la calciuria. Por ende, la expansión de volumen con solución salina aumenta la excreción urinaria de sodio y de calcio por disminuir la reabsorción en el túbulo proximal. A la inversa, los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida) disocian en el TCD la excreción de sodio y de calcio, produciendo hipocalciuria. Si existiera hipercalciuria previa, mejora con el uso de estos diuréticos como tratamiento. La PTH actúa especialmente en el TCD, donde aumenta la reabsorción de calcio (a pesar de esta acción los pacientes con hiperparatiroidismo primario son hipercalcémicos, por efecto de la hipercalcemia).



Fisiología de la absorción y excreción de calcio. Sosa *Henríquez M*, Gómez de Tejada Romero *MJ*. *Mitos, cuentos y leyendas sobre el calcio y la vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2019; 11 (Supl 1): S1-7.*

Calcio y mantenimiento de salud ósea

Los estudios destinados a aprobar nuevos medicamentos para prevenir fracturas comparan el resultado de la administración de cada nuevo fármaco junto con calcio y con vitamina D en un grupo de pacientes, contra otro grupo que recibe solo calcio y vitamina D. Parecería desprenderse de este diseño que estos dos nutrientes fueran considerados “placebos”.

Heaney analizó 180 trabajos que describen la relación entre la ingesta de calcio y el estado óseo, llegando a la conclusión de que, de 70 estudios controlados, 68 eran favorables, y de 110 observacionales, 75% eran favorables [2]. Pareciera que es necesario un aporte de calcio (y de vitamina D) adecuado, y que, si son recibidos ya previamente de alimentos, ningún aporte extra producirá beneficios. En cambio, si el aporte era deficiente, agregar calcio (o vitamina D) producirán efectos benéficos.

Por lo tanto, el calcio y la vitamina D deben estar presentes en todos los tratamientos con otros fármacos, y la ausencia de ellos es una causa de falta de mejoría.

Edad	Ingesta de calcio diaria (mg)
Hasta los 6 meses	500
6-12 meses	600
1-10 años	650
11-20 años	850
Varones 25-70	1.000
Mujeres premenopáusicas	1.000
Mujeres menopáusicas	1.500
Embarazo y lactancia	1.200-1.500
Mayor de 70 años	1.500

Ingesta de calcio recomendada. *Casals Sánchez JL. Necesidades de calcio y vitamina D en ancianos con osteoporosis. SEMERGEN. 2006;32(2):63-7*

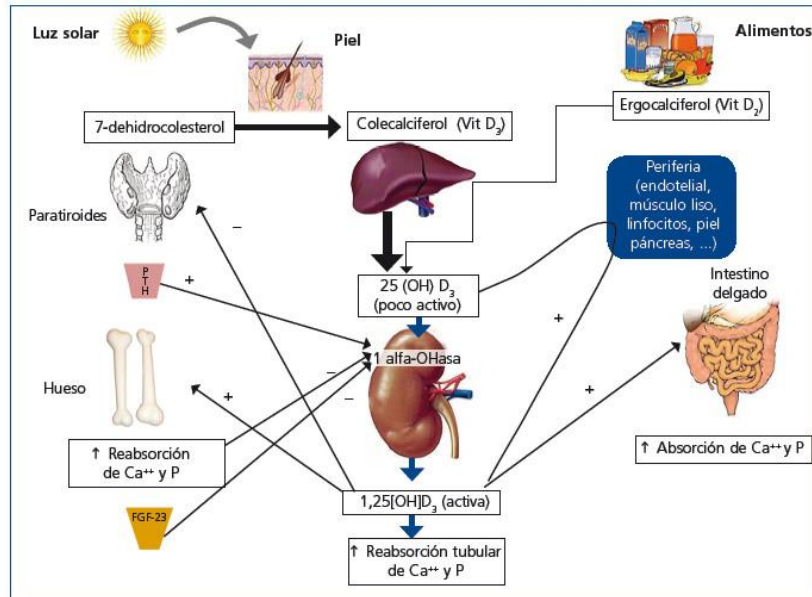
VITAMINA D

La vitamina D3 o colecalciferol es sintetizada en la piel por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-dehidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (pescados marinos como la sardina, el atún, el salmón y la caballa). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25. La 25-hidroxivitamina D, 25OHD o calcidiol es el sustrato de la 1- α -hidroxilasa, enzima normalmente operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1- α , 25-dihidroxivitamina D, o calcitriol, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La vitamina D circula en sangre unida a una proteína transportadora (DBP).

El metabolito que se usa para evaluar el estatus de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura, las que habitan en latitudes elevadas y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

El receptor de vitamina D (VDR) y la 1- α -hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que plantea la probabilidad de efectos autócrinos y parácrinos de la hormona D. La vitamina D activa su receptor VDR, forma en el núcleo celular un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR) y se une directamente a regiones regulatorias del locus del gen blanco. El propio VDR y varias hidroxilasas (CYP24A1, CYP27B1) son también blancos directos del calcitriol. Después se sintetiza ARNm y siguen luego las cascadas metabólicas para dar la respuesta biológica específica que

lleva a la regulación del metabolismo fosfocálcico, entre muchos otros efectos. Ciertos cambios en la expresión de algunos genes blanco pueden resultar en modificaciones biológicas del mensaje hormonal.



Vía metabólica de la vitamina D. Bover J. *Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2015; 35(1), 28-41.*

La importancia de la vitamina D para la absorción de calcio y la salud ósea es indiscutible. La función clásica de la vitamina D es promover la absorción de calcio en el intestino y mantener las concentraciones séricas adecuadas de calcio y fosfato necesarias para la mineralización normal del hueso. El raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos son el resultado de una insuficiencia de vitamina D. Junto con el calcio, la vitamina D ayuda a proteger a los adultos mayores de la osteoporosis. Existe evidencia sólida y consistente que respalda el papel de la vitamina D en la salud ósea infantil, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en una gama limitada de tipos de piel, como se ejemplifica en un informe muy reciente que muestra que la suplementación con altas dosis de vitamina D durante el embarazo mejoró los huesos salud en los niños. En este caso, todos los participantes eran blancos y daneses.

A nivel mundial, el raquitismo y la deficiencia de vitamina D siguen siendo un importante problema de salud pública incluso en países altamente desarrollados, a pesar de mucha investigación y muchos programas financiados por el gobierno y no gubernamentales. En Europa, la piel de las personas produce de forma endógena poca vitamina D durante los meses de invierno y, sin embargo, la fortificación de los alimentos con vitamina D está en gran parte ausente. En opinión de muchos científicos en el campo de la vitamina

D, la cantidad diaria recomendada es demasiado baja. Se están considerando recomendaciones de vitamina D3 a 2000 UI / día, una ingesta que debería ser segura y permanecer por debajo de los niveles tóxicos. Recientemente se han revisado los factores que contribuyen a una "tercera ola" moderna de raquitismo de estudios prospectivos de vigilancia del raquitismo por deficiencia de vitamina D en Australia, Canadá y Nueva Zelanda, así como de múltiples estudios retrospectivos de todo el mundo. En parte, se cree que esta tercera ola es causada por la reducción de la exposición a los rayos UVB debido a la evitación del sol (protector solar, ropa, comportamiento cultural) y un cambio hacia el trabajo en interiores.

Los síndromes de malabsorción como la enfermedad celíaca, el síndrome del intestino corto, el bypass gástrico y la fibrosis quística pueden desencadenar una deficiencia de vitamina D. Los medicamentos como el fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, nifedipina, espironolactona, clotrimazol y rifampicina inducen las enzimas p450 hepáticas que pueden acelerar la degradación de la vitamina D y, por lo tanto, provocar una deficiencia de vitamina D. La enfermedad hepática crónica y la enfermedad renal crónica aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina D debido a la dependencia de estos órganos para la activación de la vitamina D. La prevalencia de pacientes con deficiencia de vitamina D es mayor en ancianos, obesos, residentes de hogares de ancianos y pacientes hospitalizados.

Funciones extraesqueléticas de la vitamina D

Ahora se reconoce que muchas células del cuerpo expresan receptores de vitamina D (VDR) que modulan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis y también regulan la expresión génica asociada con la modulación del crecimiento celular, la función neuromuscular e inmune, y la inflamación y pueden ayudar a regular los antimicrobianos. Varias células implicadas en la función inmunológica expresan VDR y CYP27B1, lo que sugiere que la forma activa de la vitamina D, 1,25 (OH) 2D, puede controlar la función inmunitaria a diferentes niveles. Se sabe que la vitamina D regula el crecimiento de las paratiroides y la producción de hormona paratiroidea; Desempeña un papel en las células de los islotes del páncreas y puede ayudar en la supresión de ciertas enfermedades autoinmunes y algunos cánceres. Hay muchas sugerencias de que las deficiencias en los niveles de vitamina D están relacionadas con afecciones como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. Estudios prospectivos han informado correlaciones inversas entre los niveles séricos de 25 (OH) D y enfermedades cardiovasculares, lípidos séricos, inflamación, trastornos del

metabolismo de la glucosa, aumento de peso, trastornos del estado de ánimo, deterioro de la función cognitiva y enfermedad de Alzheimer.

Recomendaciones de ingesta de vitamina D, evaluación de suficiencia y exposición al sol

Las recomendaciones para los niveles óptimos de vitamina D, para obtener un nivel saludable de vitamina D e incluso para los métodos de evaluación, actualmente no son uniformes en todo el mundo. Hasta cierto punto, esto se debe a que los factores relevantes varían: las regulaciones de fortificación de alimentos con vitamina D, la intensidad de la radiación ultravioleta ambiental (UVR), los niveles de smog, la cultura y el origen étnico, el fototipo de la piel, la edad cronológica y la facilidad y precisión de las mediciones de laboratorio clínico específicas. Por ejemplo, algunas regiones geográficas con sol fuerte tienen una prevalencia muy alta de raquitismo. La Academia Estadounidense de Dermatología (AAD) se considera un recurso principal para las buenas prácticas en el campo de la salud de la piel y especialidades médicas relacionadas. Se puede acceder en línea a la declaración de posición de la AAD sobre la vitamina D y enumera la cantidad diaria recomendada (RDA) y los valores límite superiores para la ingesta de calcio y vitamina D que deben cubrir el "97,5% de la población sana normal". La ingesta óptima de vitamina D varía según la edad: para los niños menores de 1 año, la dosis diaria recomendada es de 400 UI / día; entre 1 año y 70 años, la dosis diaria recomendada es de 600 UI / día; y para las personas mayores de 70 años, la dosis diaria recomendada es de 800 UI / día. Estas pautas de RDA se basan en las pautas de la AAD que promueven una exposición al sol mínima o nula principalmente debido al riesgo de cáncer de piel asociado con la exposición al sol. La Sociedad Estadounidense del Cáncer tampoco apoya el aumento de los niveles de vitamina D a través de la exposición al sol. En general, el paradigma aceptado es que existe una relación dosis-respuesta lineal inicial entre la exposición a la radiación UV y el cambio en la concentración de 25 (OH) D, seguida de una meseta con exposiciones continuas durante un período de tiempo más largo.

Debido a que la radiación ultravioleta del sol y las camas de bronceado pueden provocar el desarrollo de cáncer de piel, se desaconseja enfáticamente la exposición al sol (natural) o el bronceado en interiores (artificial). En cambio, se recomienda que la vitamina D se suministre a través de una "dieta saludable", que incluye alimentos enriquecidos naturalmente con vitamina D, alimentos y bebidas fortificados y / o suplementos vitamínicos mientras se practica la protección solar. Desafortunadamente, es casi imposible lograr una ingesta satisfactoria de vitamina D solo con la dieta, ya que

se encuentra en niveles significativos solo en unos pocos alimentos de consumo común. La molécula liposoluble se encuentra casi exclusivamente en pescados grasos como el salmón, las sardinas, el arenque y la caballa, el hígado, las yemas de huevo y los alimentos enriquecidos. Dado que es poco probable que las fuentes dietéticas sean suficientes, especialmente para vegetarianos y veganos, los suplementos son necesarios para obtener la dosis diaria recomendada.

En contraste, existen estudios que llegan a la conclusión de que se requieren 30 minutos de luz solar al día con más del 40% de la superficie de la piel para prevenir la deficiencia de vitamina D (aunque el número de superficies parece variar mucho). A la mayoría de las mujeres les resultaría casi imposible lograr un estado satisfactorio de vitamina D si tuvieran que depender de sus dietas actuales. Es posible que deban considerarse otras medidas, incluida la fortificación de alimentos adicionales. Se han iniciado varios programas diferentes de fortificación con vitamina D en todo el mundo.

Por otro lado, las recomendaciones del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido establecen lo siguiente: "Desde finales de marzo / principios de abril hasta finales de septiembre, la mayoría de las personas deberían poder obtener toda la vitamina D que necesitamos de la luz solar ". Claramente, un problema que es inmediatamente evidente es la estacionalidad de los niveles de vitamina D en ciertas latitudes. Esto plantea otras preguntas clave en el mundo de la vitamina D. ¿Existe la exposición al sol "sensible"? ¿Son las pautas de vitamina D de "talla única" o deberían tener más matices para respetar el rango de pigmentación y cultura humana?

PROTEÍNAS

Se recomienda que los individuos de edad adulta ingieran 0,8-1 g/kg de peso/día de proteínas con la dieta. Los alimentos ricos en este nutriente son los lácteos, carne, pescado, huevos, vísceras, legumbres, frutos secos y cereales. En países desarrollados la ingesta de todos ellos puede superar en un 50% las recomendaciones.

Una dieta desequilibrada en su contenido proteico puede alterar la salud ósea. De hecho, alcanzar estas recomendaciones supone conseguir y mantener un hueso sano. Por un lado, la ingesta de proteínas se correlaciona con la ganancia de masa ósea durante la infancia y adolescencia. Este efecto está mediado por el aumento del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) que se produce en respuesta a la ingesta de proteínas. Pero, además, en el anciano se ha demostrado una relación inversa entre la cantidad de proteínas de la dieta y la pérdida ósea en individuos que consumen suplementos de calcio y vitamina D.

Sin embargo, una dieta muy rica en proteínas de origen animal se ha relacionado con una disminución de la masa ósea, en especial en grupos de población en los que la ingesta de calcio es pobre. La causa por la cual el consumo en exceso de proteínas favorece el desarrollo de osteoporosis se debe a su efecto hipercalcémico. Por cada gramo de ingesta de este nutriente por encima de las recomendaciones se produce una pérdida adicional de un gramo de calcio por la orina. El mecanismo por el cual las proteínas inducen hipercalcemia es múltiple. Por un lado, el exceso de proteínas de la dieta aumenta el filtrado glomerular y, por tanto, el calcio filtrado por el riñón. Por otro lado, el efecto acidificante de las proteínas a nivel sanguíneo estimula la resorción ósea. Este efecto acidificante, además, induce una disminución de la reabsorción tubular de calcio a nivel del túbulo renal distal. Por último, el calcio se une al azufre de las proteínas formando complejos calcio-azufre que no se reabsorben por el túbulo renal y se pierde por la orina.

FÓSFORO

Este micronutriente es otro de los componentes principales del hueso. Se encuentra en el contenido mineral óseo, formando parte de la hidroxapatita.

Los requerimientos de fósforo de la población adulta son 700 mg/día. Los alimentos ricos en fósforo como la leche, carne, pescado, huevos y cereales en grano son ricos también en proteínas. En países desarrollados, donde el consumo de estos alimentos es excesivo, la ingesta de fósforo suele superar estas recomendaciones. Pero no sólo es importante la cantidad ingerida de este mineral, sino también la relación calcio-fósforo de la dieta. Dietas ricas en fósforo estimulan la secreción de PTH, lo cual suprime la producción de $1,25\text{ (OH)}_2$ vitamina D y, por tanto, la absorción intestinal de calcio. Para mantener el balance cálcico del organismo, las dietas ricas en fósforo reducen, además, la cantidad de calcio eliminado por la orina, contrarrestando el efecto anterior³⁵. Sin embargo, dietas con bajo contenido en calcio y ricas en fósforo originan una alteración del balance calcio-fósforo que a largo plazo puede influir negativamente en el metabolismo óseo.

Por otro lado, aunque una dieta pobre en fósforo de forma mantenida es muy poco habitual en la población, ésta podría aumentar la resorción ósea, alterando la mineralización, para intentar compensar los niveles séricos bajos de este mineral.

No existen estudios hasta la fecha que evalúen la relación entre el fósforo de la dieta y la incidencia de fractura.

SODIO

Las recomendaciones de ingesta de sal en la dieta para los adultos son de 2.000-3.000 mg/día. En países desarrollados la ingesta de sal de la población supera estas recomendaciones.

Como ocurre con las proteínas, el sodio aumenta la excreción renal de calcio. Por cada 500 mg de sal ingerida por encima de las recomendaciones se incrementa en 10 mg la cantidad de calcio eliminado por la orina.

Se ha observado que el incremento del consumo de sal por las mujeres menopáusicas tiene un efecto negativo en la densidad ósea a nivel de la cadera. Sin embargo, su efecto en el riesgo de fractura se desconoce.

FLÚOR

Las recomendaciones de ingesta de flúor para la población adulta son 2,4-4 mg/día. La mayoría del flúor de la dieta proviene del consumo de pescado y marisco y del agua fluorada.

El flúor interviene en el metabolismo óseo, ya que estimula la actividad del osteoblasto y puede sustituir los iones hidroxil en la hidroxiapatita, incrementando la fortaleza del hueso. De hecho, por su papel estimulante de la síntesis ósea se ha ensayado en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, la cantidad de flúor utilizado para fluorar el agua, entre 1-3 mg/l, no modifica la densidad ósea.

OTROS NUTRIENTES

Además de los nutrientes señalados anteriormente, otros componentes de la dieta desempeñan un papel importante en la salud ósea. Aunque se conocen parcialmente sus funciones en el metabolismo óseo, por el momento se dispone de escasos estudios que demuestren la relación de estas sustancias con la osteoporosis.

Entre los minerales relacionados con la salud ósea se encuentran el magnesio, el zinc y el cobre. Se sabe que los suplementos de magnesio aumentan la densidad ósea y reducen el riesgo de fractura en la mujer menopáusica. La cantidad de zinc de la dieta probablemente influya en el pico de masa ósea alcanzado durante la adolescencia. Por último, la suplementación con magnesio, zinc y cobre se ha asociado a una disminución de la pérdida ósea en la menopausia.

Otras vitaminas, además de la D, están relacionadas con la salud ósea. Éstas son la vitamina A, C y K. Una dieta muy rica en vitamina A se ha relacionado con una disminución de la DMO y con un incremento en la incidencia de fractura en mujeres del norte de Europa. En el estudio de las enfermeras americanas se ha observado una asociación entre la ingesta de retinol y el riesgo de fractura en mujeres menopáusicas

sin tratamiento hormonal sustitutivo. Por cada desviación estándar por encima de las recomendaciones de vitamina A se incrementa el riesgo de fractura en un 26%⁴⁴. Sin embargo, no existen datos en relación con la ingesta de betacaroteno.

La vitamina C es un cofactor que participa en la hidroxilación de lisina y prolina y participa en la unión de las fibras de colágeno en el hueso. En pacientes con escorbuto se ha observado un adelgazamiento de la cortical ósea y una pérdida de la arquitectura trabecular. En la actualidad existen escasos estudios que relacionan la ingesta de esta vitamina con la densidad ósea.

La vitamina K es un cofactor implicado en la gama carboxilación del ácido glutámico, el cual es un factor importante en la producción de osteocalcina. Existe una relación entre la ingesta de vitamina K, la DMO y el riesgo de fractura en el anciano. Posiblemente se deba a que en presencia de un aporte bajo de vitamina K se produce una proteína menos carboxilada y por tanto menos funcional. Por el momento no disponemos de estudios que evalúen el papel de esta vitamina durante el crecimiento y desarrollo.

La vitamina E es un antioxidante potente que elimina los radicales e inhibe la peroxidación lipídica tanto in vivo como in vitro. Estos hallazgos sugieren que la vitamina E debe reducir el riesgo, o ser útil en la prevención y el tratamiento, de las enfermedades mediadas por los radicales libres. El estrés oxidativo afecta la rotación ósea. Se han estudiado los efectos preventivos de antioxidantes como la vitamina E sobre la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas asociadas con el envejecimiento, la osteoporosis y el tabaquismo en animales y seres humanos. La mayoría de los estudios utilizando osteoporosis en modelos animales, así como estudios epidemiológicos en los seres humanos han apoyado los efectos beneficiosos de α -tocoferol.

Los efectos positivos de la vitamina E en el hueso mediante la prevención del estrés oxidativo podrían ser mediados a través de una vía similar que implica el RANK / RANKL. Diversos estudios mostraron que la vitamina E evitó la osteoclastogénesis y la resorción ósea mediante la supresión de la expresión y señalización de RANKL sin afectar a la expresión de OPG. También se ha demostrado que la vitamina E inhibe la liberación y la expresión de citoquinas que resorben los huesos. Estos estudios sobre la acción de la vitamina E podrían sugerir que podría ejercer sus efectos directamente sobre el reclutamiento de osteoclastos y la osteoclastogénesis. Por supuesto, se necesitan estudios adicionales para determinar su mecanismo de acción exacto sobre el metabolismo óseo.

FARMACOLOGÍA DE TEJIDO ÓSEO

Clasificación de Fármacos que actúan en tejido óseo

- Medicamentos osteoformadores:
 - Parathormona (PTH)
 - Teriparatida
 - Proteínas morfogenéticas óseas (BMP)

- Medicamentos antirresortivos:
 - Bisfosfonatos
 - Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM): Raloxifeno
 - Calcitonina
 - Denosumab

- Medicamentos de acción dual:
 - Ranelato de estroncio

PARATHORMONA

La paratohormona (PTH), también conocida como hormona paratiroidea, es un polipéptido de una sola cadena de 84 aminoácidos, secretada y almacenada por la glándula paratiroides y uno de los reguladores más importantes del metabolismo mineral. Tiene un rol determinante en mantener las concentraciones adecuadas de calcio y fósforo en la sangre, así como en el desarrollo y mantenimiento de la salud ósea.

La secreción de la paratohormona (1-84) está regulada principalmente por la concentración de calcio extracelular, que es detectada por los receptores sensibles al calcio en las células de la superficie de la glándula paratiroides. De esta manera, cuando los niveles de calcio son altos se activan los receptores, lo que suprime la secreción de la paratohormona, mientras que cuando son bajos provocan un aumento en la liberación de la misma. La paratohormona, además, estimula la síntesis renal de la 1,25-dihidroxi vitamina D y la reabsorción renal de calcio. La vida media de esta hormona es de dos a cinco minutos.

La determinación de la paratohormona se utiliza junto con la del calcio para evaluar los trastornos en el metabolismo del calcio. No obstante, esta medición es difícil debido a la

heterogeneidad de los péptidos que se producen tanto en la glándula como en la circulación.

La paratohormona se sintetiza en las glándulas paratiroides como un precursor de 115 aminoácidos que se convierte por proteólisis en la hormona aminoácida biológicamente activa de 84 aminoácidos. Además, se da la formación de algunos fragmentos que contienen porciones de la molécula, tanto en el carboxilo terminal (C-terminal) como el N-terminal, por degradación en la glándula o por descomposición proteolítica posterior cuando la paratohormona es liberada en la circulación a través de los riñones y el hígado.

Niveles bajos de Ca^{2+} provocan un aumento en la secreción de PTH. Ésta actúa a nivel de los osteoblastos, estimulando la secreción de RANKL (Ligando de RANK) e inhibiendo la secreción de osteoprotegerina. Como resultado, se produce una activación de los osteoclastos, una disminución de su apoptosis y, por ende, un aumento de la reabsorción ósea. La PTH, por otro lado, también tiene un efecto anabólico sobre el hueso.

Se ha observado en multitud de estudios que concentraciones altas de PTH mantenidas en el tiempo tienen una acción inhibitoria sobre el metabolismo óseo, mientras que picos altos en la concentración de éstas y mantenidos durante periodos de tiempo cortos tienen, paradójicamente, una acción estimuladora. A dosis altas y continuadas, la PTH tiene un efecto catabólico sobre el hueso, mientras que a dosis intermitentes aumenta el remodelado sobre hueso esponjoso, el número y la actividad de los osteoblastos y disminuye su apoptosis.

La administración subcutánea de 100 μ g de PTH genera un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas de la hormona. La biodisponibilidad absoluta es del 55%. La vida media promedio es de aproximadamente 1,5 horas. Se metaboliza en hígado y en menor medida en riñón.

Luego de la administración subcutánea de 100 μ g de PTH, aumentan gradualmente las concentraciones de calcio sérico total y alcanzan la concentración máxima en aproximadamente 6 a 8 horas después de la administración. En general, las concentraciones de calcio sérico regresan al nivel basal 24 horas después de la administración de la hormona.

Las elevaciones transitorias de las concentraciones de PTH después de la inyección subcutánea estimulan la formación de nuevo hueso en las superficies óseas trabecular y cortical (perióstica y/o endóstica) a través de la estimulación de la actividad de los osteoblastos sobre la actividad osteoclástica.

Los efectos adversos más comunes son náuseas, cefaleas, mareos e hipercalcemia leve y transitoria.

La dosis recomendada de PTH es de 100µg administrada una vez al día por vía subcutánea (inyección subcutánea en el abdomen). Los pacientes pueden recibir suplemento de calcio y vitamina D en los casos que el aporte de la dieta sea insuficiente. El tratamiento continuo con PTH se debe realizar hasta un máximo de 24 meses.

La indicación terapéutica es el tratamiento de osteoporosis severa en pacientes postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas óseas.

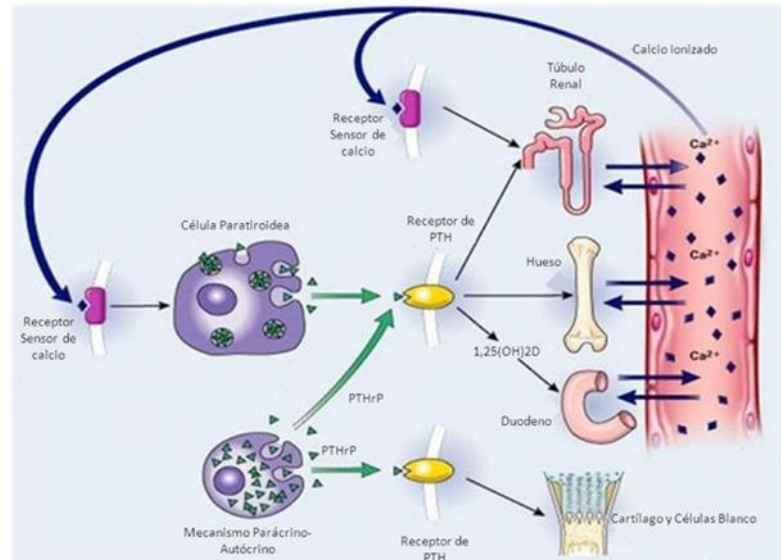
TERIPARATIDA

Es un análogo sintético de la hormona paratiroidea y su efecto en el hueso es realmente interesante. Todos sabemos que la hormona paratiroidea se libera cuando la concentración de calcio sérico se disminuye, y su función a nivel del hueso es la de estimular la reabsorción, para liberar calcio a la circulación. Este efecto se produce con una liberación continua de PTH y se lleva a cabo mediante la activación del sistema de RANK - RANKL y la inhibición de la osteoprotegerina. Recuerden que la osteoprotegerina (OPG) es una molécula con acción antagónica al RANKL, y que el equilibrio entre las dos es importante para mantener la homeostasis del hueso.

Si el paciente sufre de hiperparatiroidismo, la liberación de PTH es constante y el efecto sobre el esqueleto es la pérdida de masa ósea y el debilitamiento del mismo. Pero si la liberación de PTH es intermitente, se activan genes diferentes y el resultado final es un estímulo de la formación ósea. Muchas células tienen receptores para la PTH y en el caso del hueso es el osteoblasto una de las células blanco. La acción intermitente de la hormona induce una activación de la osteoprotegerina con inhibición del RANKL lo que se traduce en un efecto anabólico sobre el hueso.

También la acción de la PTH sobre los osteocitos es trascendente desde el punto de vista anabólico, ya que disminuye la expresión de esclerostina. La esclerostina bloquea la activación de la vía Wnt/LRP5-6, inhibiendo la activación del osteoblasto. Así que la PTH libera la vía Wnt, estimulando la formación ósea.

Es por este motivo que el teriparatide es la forma de administración intermitente que tiene un efecto anabólico sobre el hueso, mejorando no solo su cantidad sino la calidad del mismo.



Mecanismo de acción. *Endocrin and metabolic emergencies: Hipocalcaemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2010; 1(1): 29-33.*

Su efecto suena muy bien y en efecto es muy bueno, pero entonces ¿por qué no lo administramos a todos los pacientes con fragilidad ósea? por las siguientes razones:

- No se puede administrar en pacientes con antecedentes oncológicos, pues en la fase preclínica el teriparatide indujo la formación de osteosarcoma en algunas ratas.
- Su uso está aprobado únicamente por 24 meses, al cabo de los cuales hay que mantener el efecto logrado con el uso de un antirresortivo.
- Su costo lo convierte en un medicamento de segunda elección para ser usado en pacientes con fracturas por fragilidad o en aquellos en los que no se ha obtenido beneficio con el uso de otros tratamientos alternativos.

Debe administrarse con calcio y vitamina D en pacientes con escasez de estos nutrientes.

Efectos adversos: hipercalcemia transitoria (sobre todo al tomar calcio concomitante), aumento del ácido úrico, hipotensión ortostática ocasional y urolitiasis.

No debe usarse en embarazadas ni en niños.

Se administra a dosis de 20 mcg/día. Además del tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura, también está indicada en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con incremento del riesgo de fractura. Reduce la incidencia de fractura vertebral y no vertebral, aunque no ha demostrado disminución del riesgo de fractura de cadera.

- **PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMP)**

Desde el descubrimiento de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), su uso se ha convertido en un valioso aliado para el tratamiento de defectos óseos. Estas proteínas son potentes factores de crecimiento relacionados con actividad osteogénica y angiogénica. La capacidad osteoinductora de la proteína morfogenética ósea recombinante (rhBMP) en la formación de hueso y cartílago ha sido confirmada en estudios *in vitro* y evaluada en ensayos clínicos controlados.

La historia de las proteínas se remonta a décadas atrás. El Dr. R. Marshall Urist descubrió que la matriz ósea desmineralizada estimula la formación de tejido óseo nuevo. Esto condujo al aislamiento de BMP, las únicas proteínas conocidas para inducir la formación de hueso nuevo. Las BMP son un grupo de glicoproteínas de bajo peso molecular involucradas en el crecimiento y desarrollo de varios tejidos y órganos como el hueso, corazón, riñones, ojos, piel y dientes. Los factores que influyen la remodelación ósea estimulan la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos. Las BMP son sintetizadas en células mesenquimales, osteoprogenitoras, condrocitos, osteoblastos y plaquetas dentro de la matriz extracelular.

De forma natural en el organismo, estas proteínas son liberadas durante la reparación y remodelación ósea. Estudios *in vivo* con animales han demostrado efectos prometedores sin la necesidad de un material osteoconductor, sin embargo, para su aplicación clínica en humanos ha sido difícil reproducir los mismos resultados. Los distintos tipos de BMP están muy relacionados en estructura y función. Al comparar la secuencia de aminoácidos derivada de las BMP pueden ser clasificadas en 4 subgrupos. El primer subgrupo incluye la BMP-2 y 4. La BMP-2 juega un papel fundamental en los procesos de condrogénesis y osteogénesis, así como de revascularización. La BMP-2 es considerada esencial en la reparación de fracturas. Tsuji *et al* demostraron que ratones con alteración en la producción de la proteína tenían un desarrollo óseo normal, sin embargo, en la reparación de fracturas existía una deficiencia, ya que las otras BMP son incapaces de sustituir la función de BMP-2 durante la reparación de hueso. El segundo subgrupo incluye BMP-5, 6, 7 (también conocida como proteína osteogénica-1, OP-1) y 8 (OP-2), son el segundo subgrupo de proteínas con capacidad osteogénica. La BMP-7 también estimula la producción de eritropoyetina, hormona producida en el riñón que estimula la generación de eritrocitos desde células precursoras y para el tratamiento de falla renal crónica. BMP-2 y BMP-7 ya están aprobadas para uso clínico. BMP-9 y 10 forman el tercer subgrupo osteogénico, mientras que BMP-3 u osteogenina forma el cuarto grupo, que funciona como inhibidor de las anteriores. Los otros miembros de la familia carecen de actividad osteogénica (BMP-12, 13, 14, 15).

El retraso o la no unión de fracturas representan un obstáculo en el tratamiento de defectos óseos, lo que provoca dolor y una posible diferencia en la longitud de la extremidad, además de potencial de necrosis y pérdida de función. Aunque el potencial de las BMP ha sido conocido por décadas, su uso clínico ha sido limitado. Cambios en el pH provocan reducción de la actividad biológica de BMP-2, por lo que al ser utilizada de forma clínica debe ser reconstituida en proteínas para mantener su actividad después de la implantación. Con la finalidad de compensar su corta vida media in vivo (1-4 horas) la primera opción ha sido considerar altas dosis de rhBMP y reportes de casos han demostrado que, ante la ausencia o retraso de unión de los segmentos óseos en fracturas, mediante la utilización de rhBMP-2 se logra de manera exitosa la formación de hueso sin el uso de osteoconductores.

El uso de BMP ha demostrado resultados promisorios, sin embargo, no deben ser consideradas la panacea para el tratamiento de no unión. Ciertamente existen controversias en la aplicación de BMP en defectos óseos. Aún es necesaria la realización de más estudios para comprobar el uso de las BMP como una modalidad efectiva de tratamiento en cirugía y medicina regenerativa.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (BP) son análogos estructurales del pirofosfato (PP) en los que el oxígeno central (P-O-P) se ha sustituido por un átomo de carbono (P-C-P). Este cambio molecular le confiere a los BP resistencia a la acción enzimática de las fosfatasas y de la hidrólisis ácida, evitando la degradación biológica de la sustancia.

Los primeros trabajos que se ocuparon de valorar la acción biológica de los BP fueron los de Fleisch et al a finales de los años 1960. Estos autores observaron que había unas sustancias en el suero y orina de las personas sanas (PP inorgánico [PPi]) que inhibían la precipitación del fosfato cálcico. También comprobaron que el PP era capaz de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita y la calcificación de los tejidos blandos.

No fue posible aplicarlos en la práctica clínica, porque eran rápidamente hidrolizados en el intestino cuando se administraban por vía oral (fundamentalmente por las fosfatasas del borde en cepillo de los enterocitos), y se inactivaban. Ello hizo que comenzaran a estudiarse análogos del PPi que fuesen resistentes a la hidrólisis, lo que llevó finalmente a la utilización de los BP.

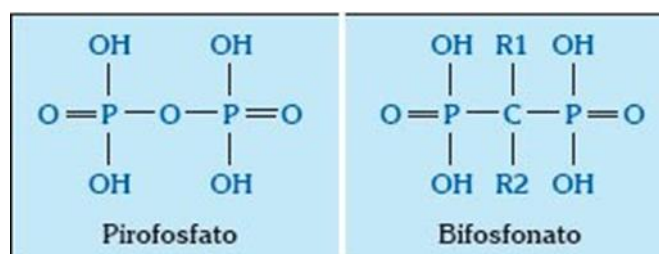
Al igual que sucedía con el PPi, los BP presentan una alta afinidad por el mineral óseo, y son capaces de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita y de prevenir la aparición de calcificaciones patológicas. Un hecho inesperado fue la comprobación de que, además, estos compuestos ejercían un efecto antirresortivo potente.

El etidronato fue el primer BP que se utilizó en la práctica clínica. Se empleó como agente inhibidor de la mineralización en el tratamiento de algunos trastornos raros de la calcificación, como la displasia osificante progresiva. También se utilizó como antirresortivo en la enfermedad de Paget, aunque el desarrollo de nuevas moléculas con más poder antirresortivo y menor efecto en la mineralización permitió que otros agentes se convirtieran, algunos años después, en los fármacos de primera elección en el tratamiento de esta enfermedad.

Durante la década de los años 1980, los BP comenzaron a utilizarse como agentes terapéuticos en oncología, fundamentalmente para tratar la hipercalcemia tumoral. Actualmente, está acreditado su uso para prevenir las complicaciones esqueléticas de los pacientes con mieloma o con cáncer de mama y próstata. Finalmente, en la década de los años 1990 se generalizó su uso como fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis.

Características bioquímicas de los bisfosfonatos

Como hemos comentado anteriormente, los BP son análogos estructurales del PPI en los que el oxígeno central (P-O-P) se ha sustituido por carbono (P-C-P). Los 2 grupos fosfato son esenciales para que se produzca la unión al mineral óseo y para que se lleve a cabo el efecto antirresortivo.



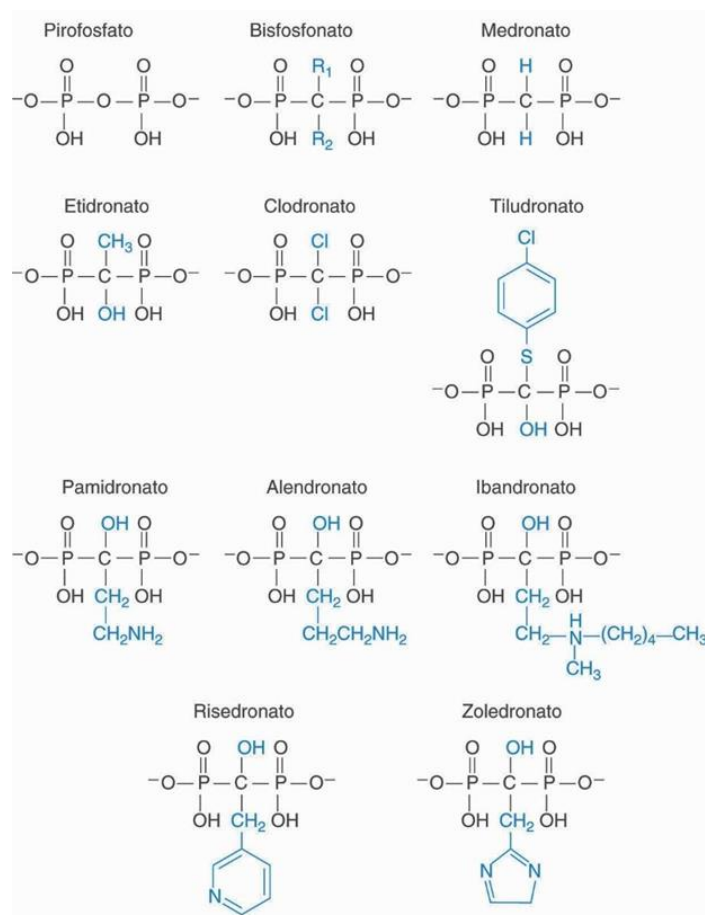
Estructura química de pirofosfato y bisfosfonato. *Martinez Rodriguez et al. Exodoncia en pacientes geriátricos con bisfosfonatos. Av. Odontoestomatol 2015; 31 (3): 173-179.*

Las características de las cadenas radicales R1 y R2 unidas a los átomos de carbono son la causa de las diferencias de actividad que se observan entre los distintos BP. La presencia de un grupo OH en la cadena R1 aumenta la afinidad por el mineral óseo, mientras que los cambios en la cadena R2 influyen en la potencia antirresortiva del compuesto, aunque también contribuyen a modular su afinidad por el hueso.

Desde el punto de vista estructural, los BP pueden dividirse en 2 grandes grupos: los BP simples y los nitrogenados.

Los BP simples (etidronato y clodronato) poseen un grupo metilo o un átomo de cloro, en la cadena R2. Los BP nitrogenados (N-BP), como el pamidronato, el alendronato, el

ibandronato, el risedronato y el zoledronato, poseen átomos de nitrógeno en esa cadena. En algunos de ellos, el átomo de nitrógeno se encuentra en la cadena hidrocarbonada (N-BP alquílicos, como el alendronato, el pamidronato o el ibandronato). En otros, se encuentra en anillos heterocíclicos (risedronato, zoledronato), lo que confiere una mayor estabilidad a la molécula.



Estructura química de los bisfosfonatos. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª edición. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid. 2012.*

Captación y distribución de los bisfosfonatos en el hueso

Los BP administrados por vía oral, se absorben, distribuyen y excretan básicamente sin experimentar modificaciones. Presentan una absorción escasa (alrededor del 1% de la dosis administrada), pero su captación y retención por el hueso son elevadas y selectivas. Aunque la cifra exacta varía de unos BP a otros, puede decirse que, como término medio, alrededor de un 50% de la dosis absorbida se fija en el hueso, mientras que el 50% restante se elimina sin modificar por la orina a las pocas horas de su administración.

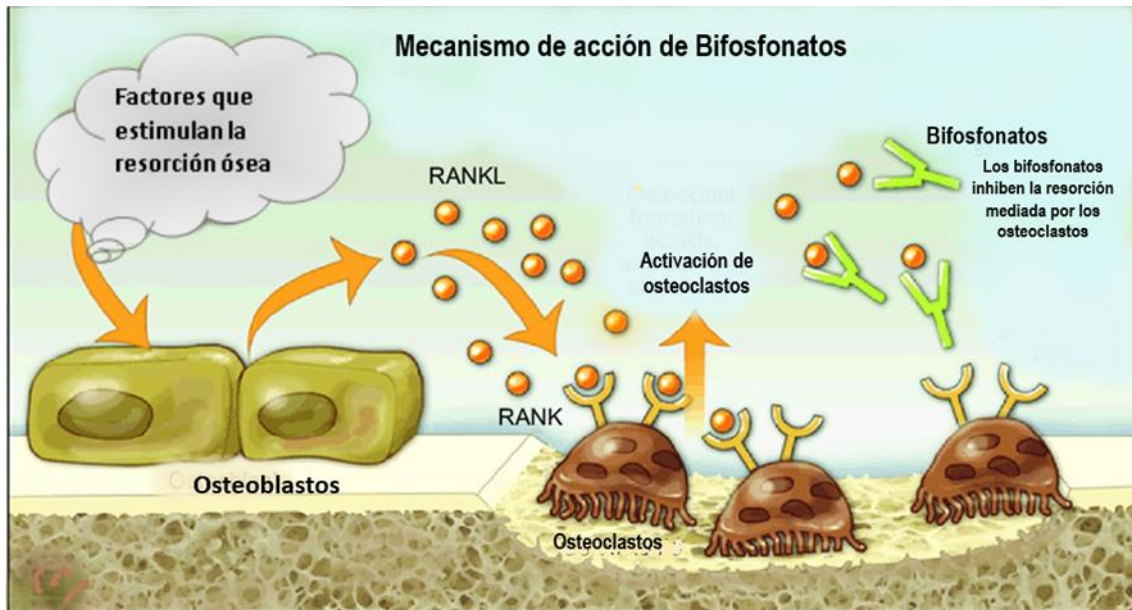
La captación ósea varía con los distintos compuestos y en las distintas personas según el recambio óseo. Tienden a unirse principalmente a las superficies óseas en formación

y en destrucción. La apetencia especial de los BP por las superficies óseas en remodelación explica que se depositen en mayor medida en las lesiones óseas como en el caso de la enfermedad de Paget, de las metástasis óseas y de la osteoporosis. No se conoce bien la distribución cuantitativa de los BP en otras zonas del esqueleto, distintas de las superficies en remodelación, pero cabe la posibilidad de que se unan a superficies quiescentes y de que difundan a través de la red de canales osteocitarios. Una vez captados por el hueso, los BP permanecen depositados en él durante largos períodos. Se puede detectar la presencia de pequeñas cantidades de BP en la orina meses y años después de cesar su administración, probablemente debido a que se liberan desde el hueso durante el proceso de remodelación. Además, la liberación de BP desde el hueso puede deberse a un segundo mecanismo, conocido como «fenómeno de desorción». Para algunos autores, la unión de los BP a las superficies de hidroxapatita es un fenómeno dinámico y reversible. Tras la administración del fármaco, cuando su concentración en el líquido extracelular es alta, tiende a unirse al hueso; más tarde, cuando la concentración del fármaco en el medio disminuye, el movimiento puede invertirse, siendo liberado a éste desde la superficie ósea (desorción).

No se conoce muy bien la cantidad de medicamento que se libera del hueso por destrucción osteoclástica y la que lo hace por desorción, pero se considera que lo más probable es que este último sea más importante en las fases que siguen a la administración del fármaco, y que la resorción osteoclástica lo sea más tardíamente. La razón es que, inicialmente, el fármaco es depositado en los estratos superficiales del hueso, que se encuentra en él en gran cantidad. Cuando su concentración en sangre disminuye, se invierte el gradiente, pasando parte del fármaco al fluido próximo a la superficie. En este fenómeno debería influir la afinidad del BP por el hueso. A largo plazo, la mayor parte de los BP que se liberan desde el hueso lo hacen durante el proceso de resorción ósea.

Mecanismo molecular de acción de los bisfosfonatos

Los BP se unen rápidamente al hueso, inhiben la transformación del fosfato de calcio amorfo en hidroxapatita y dificultan el crecimiento de los cristales de ésta. Además, reducen la velocidad de disolución de dichos cristales. Pero su efecto fundamental estriba en su capacidad para disminuir la resorción ósea al frenar la actividad y la supervivencia de los osteoclastos. A pesar de que estos efectos se conocen desde hace décadas, los mecanismos íntimos causantes no se han develado hasta hace unos años.



Mecanismo de acción de bisfosfonatos. Modificado de: José Luis Neyro, Jesús Cancelo M, Palacios S *Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. Ginecol Obstet Mex.* 2013 Mar; 81(3):146-57.

Afinidad por el hueso

Ya hemos comentado la alta afinidad de los BP por la hidroxiapatita, y que esta propiedad reside en su núcleo P-C-P. Las cargas negativas de los átomos de oxígeno de los grupos OH (una vez disociado el hidrogenión), presentes en los 2 radicales fosfatos, muestran apetencia por los átomos de calcio de la hidroxiapatita, con sus cargas positivas. Los 2 radicales fosfatos, en conjunto, se han descrito, por ello, como formadores de un «gancho» con un doble punto de anclaje, o estructura bidentada. Los BP que en su cadena R1 tienen un grupo hidróxilo, una vez que el hidrogenión de éste se disocia y el oxígeno con su valencia negativa libre, queda en condiciones de unirse al calcio, tienen un tercer punto de unión a la hidroxiapatita, lo que ha dado lugar a que se hable de una estructura en tridente. Ello, lógicamente, supone una mayor afinidad por la hidroxiapatita.

La afinidad por la hidroxiapatita está además influida por las características de la cadena R2. Prueba de ello es que, a pesar de que, a excepción del clodronato, todos los BP tienen un grupo OH en la cadena R1, Nancollas *et al*, mediante cromatografía en columnas de hidroxiapatita, han podido demostrar la existencia de diferencias significativas en la afinidad por ella de los distintos BP. Según estos autores, la afinidad por la hidroxiapatita de los distintos compuestos, de menor a mayor, es la siguiente: clodronato <etidronato <risedronato <ibandronato <alendronato <zoledronato. Este orden guarda lógica-mente una relación inversa con el grado de eliminación urinaria tras una dosis de los distintos compuestos (clodronato >risedronato >alendronato

>zoledronato). Las diferencias determinadas por la cadena R2 se deberían, al menos en parte, a que junto a la unión O–Ca⁺⁺ que acabamos de comentar, los BP con un átomo de nitrógeno de esta cadena establecerían con la apatita un enlace N-H-O (el nitrógeno de R2 y el oxígeno de un grupo hidróxilo de la hidroxiapatita). Este enlace presenta un ángulo con vértice en el átomo de hidrógeno. Cuando este ángulo es mayor de 125°, la afinidad sería mayor (caso del alendronato y del zoledronato, pero no del risedronato o del ibandronato).

Otro aspecto que también influye en la afinidad de los distintos BP por el hueso es la modificación que determinan en el potencial zeta (diferencia de potencial en la superficie de contacto entre un material y su medio externo) de la hidroxiapatita. Se ha demostrado que los BP tienen diferentes cargas eléctricas en su átomo de nitrógeno de R2. Cuando los de mayor carga positiva (alendronato, ibandronato y zoledronato) se unen a la hidroxiapatita, hacen más positiva su superficie. Por otra parte, las moléculas de BP tienen cargas negativas en sus grupos fosfato, la carga positiva creada en la superficie de la hidroxiapatita atrae nuevas moléculas del fármaco. De esta forma, la concentración del BPN aumenta. Por tanto, los cambios en el potencial zeta de la hidroxiapatita inducidos por los BP constituyen una propiedad independiente de su afinidad por la hidroxiapatita que, sin embargo, influye en su capacidad de fijación al mineral óseo.

Efecto antirresortivo

Los BP inhiben la resorción del hueso por su acción sobre los osteoclastos, que se desarrolla en el interior de éstos. Durante el proceso de resorción se liberan moléculas del BP desde la fase mineral del hueso, las cuales posteriormente son internalizadas por el osteoclasto. El pH ácido de la laguna de resorción contribuye en este proceso, dado que determina la disociación del BP de la hidroxiapatita.

Por otra parte, es probable que además las moléculas de los BP se incorporen al osteoclasto unidas a pequeñas partículas de la matriz ósea, junto a proteínas y calcio (fagocitosis). Desde los fagosomas, el BP sería después liberado al citoplasma. Además de actuar en éste, modificando la actividad del osteoclasto, las moléculas del fármaco acaban finalmente abandonando la célula por otro lugar de su superficie, distinto de la parte rugosa. El fenómeno en conjunto (endocitosis –sea por pinocitosis o fagocitosis– y exocitosis) se conoce como «transcitosis».

Una vez en el interior de los osteoclastos, las características de las cadenas R2 son fundamentales en la determinación de la potencia y la eficacia del fármaco. Los BP que no contienen un grupo nitrógeno en la cadena R2 –BP simples– poseen un mecanismo de acción diferente al de los que poseen ese grupo –N-BP.

Los BP simples (etidronato, clodronato) son metabolizados de forma intracelular por los osteoclastos, y forman análogos no hidrolizables de adenosín trifosfato (ATP), en una reacción catalizada por la aminoacil-tARN sintetasa de clase II30. La acumulación de estos metabolitos (nucleótidos del tipo AppCp) en el osteoclasto favorece su apoptosis, y frena la resorción ósea. Estos análogos no hidrolizables del ATP inhiben enzimas dependientes del ATP, como la adenina nucleótido translocasa, lo que afecta la permeabilidad mitocondrial, e inicia el proceso de activación de las caspasas que lleva a la muerte celular por apoptosis.

A diferencia de lo que sucede con los BP simples, los N-BP (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato, zoledronato) no actúan por la vía que acabamos de comentar (la naturaleza de su cadena R2 se lo impide), sino que lo hacen a través de la vía del mevalonato, que conduce a la síntesis del colesterol. Los BP inhiben la actividad de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPPS), que es necesaria para la síntesis de farnesil difosfato (FPP) y de su derivado el geranilgeranil difosfato (GGPP). Ambas sustancias son metabolitos isoprenoides que se transfieren al extremo carboxilo de las «pequeñas proteínas» que ligan GTP (GTPasas) y que pertenecen a la superfamilia Ras (como Rho, Rac, Rab). El fenómeno se conoce como «prenilación», y la modificación lipídica que supone es fundamental para la localización correcta de estas proteínas en la membrana celular, donde desempeñan un importante papel en la actividad funcional y la supervivencia de los osteoclastos, y están involucradas en importantes funciones en estas células, como la formación del «borde rugoso» de la membrana, el tráfico de vesículas o la organización del citoesqueleto celular. Por otra parte, la acumulación de GTPasas no preniladas favorece además los fenómenos de apoptosis en los osteoclastos.

En definitiva, a partir de los conocimientos actuales, se acepta que el efecto antiresortivo de los N-BP está relacionado con las alteraciones funcionales secundarias a la inhibición de la FPPS en los osteoclastos –desorganización del citoesqueleto, pérdida del borde rugoso, alteración en el movimiento vesicular–. La muerte por apoptosis de estas células puede ser un factor añadido, pero no esencial. La capacidad de los N-BP para inhibir la FPPS, y por tanto la actividad osteoclástica, varía con la naturaleza de su grupo R2. Estudios cristalográficos han señalado que la FPPS presenta una especie de «bolsillo» en el que debe introducirse el BP para poder ejercer su acción. El acoplamiento del BP en este bolsillo debe tener lugar de una forma muy específica, para que la inhibición enzimática sea la adecuada. El grupo P-C-P, común a todos los BP, es el encargado de la unión de estos compuestos a una región de la enzima rica en aspartato (farnesil pirofosfato sintetasa FPPS) a través de iones magnesio.

Efecto en los osteocitos y osteoblastos

Los BP, además de inhibir la actividad funcional y la supervivencia de los osteoclastos, parecen ejercer otros efectos en los osteocitos y los osteoblastos. En algunos estudios in vitro se ha demostrado que las concentraciones bajas de BP protegen a los osteocitos de la apoptosis inducida por glucocorticoides. Algo parecido se ha descrito también en los osteoblastos. El efecto antiapoptótico se produce a concentraciones sensiblemente inferiores (del orden de 10^{-8} M y 10^{-7} M) a las que se necesitan para inhibir la resorción, y parece estar mediado a través del sistema de cinasas reguladoras de las señales extracelulares (ERK), las cuales desempeñan un papel fundamental en la inhibición de la apoptosis osteocitaria. Al parecer, los BP abren los hemicanales de la conexina, lo que permite la activación de las ERK.

Reacciones adversas

- **Tracto gastrointestinal superior:**

Poco después de la introducción de las formulaciones orales de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, se informaron eventos adversos del tracto gastrointestinal (GI) asociado con el uso de bifosfonatos, como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y dispepsia. Estos eventos adversos se deben a la irritación de la mucosa del tracto GI superior causada por los bifosfonatos. Varios casos de esofagitis con erosiones esofágicas o ulceraciones asociadas con el uso de alendronato se notificaron desde el principio a través de la vigilancia post-comercialización del medicamento.

- **Toxicidad renal**

Se notificaron muchos casos de toxicidad renal con los bifosfonatos intravenosos, pamidronato y ácido zoledrónico más nuevos, pero no con ibandronato. Utilizado en pacientes con enfermedad maligna. Los patrones de nefrotoxicidad con estos fármacos incluyen necrosis tubular aguda tóxica y glomeruloesclerosis focal segmentaria colapsante. La dosis total del fármaco que se ha administrado durante un tratamiento a largo plazo también puede jugar un papel debido a su probable efecto acumulativo.

No hay evidencia hasta ahora de que los bifosfonatos orales, como se usan para el tratamiento de la osteoporosis, se hayan asociado con una toxicidad renal significativa. Sin embargo, esto puede ser una subestimación debido a que muchos de los ensayos sobre la eficacia y seguridad de los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis excluyeron a los pacientes con ERC grave. Por lo tanto, según el etiquetado aprobado por la FDA, que recomienda que los bifosfonatos se utilicen con precaución en pacientes

con un aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml / min, es probable que los médicos no estén tratando con pacientes con bifosfonatos con CKD preexistente que pueden ser más susceptibles a Lesiones renales por estos fármacos.

- **Oculares:**

La reacción adversa ocular más común de la terapia con bifosfonatos es la conjuntivitis inespecífica, que generalmente es autolimitada. Es muy posible que algunos casos de conjuntivitis de causa no identificada se deban a los bifosfonatos, que son un ingrediente de casi todos los jabones en el mercado. La frecuencia de inflamación ocular severa (escleritis y uveítis) es generalmente pequeña y no aumenta significativamente en los usuarios de bisfosfonato en comparación con los no usuarios.

- **Respuesta de fase aguda:**

Se sabe que los bifosfonatos intravenosos que contienen nitrógeno causan un evento adverso que se parece a la Respuesta de fase aguda (AFR). Clínicamente, esta reacción sistémica se caracteriza por fiebre, a veces con rigores, y síntomas similares a los de la gripe, como fatiga, malestar, mialgia, artralgia y dolor en los huesos. Esta AFR inducida por los bisfosfonatos, depende de la dosis y se produce principalmente después de la primera infusión de un bisfosfonato que contiene nitrógeno en pacientes sin tratamiento previo con bisfosfonatos y es rara en infusiones posteriores de la droga. La AFR leve a moderada también puede ocurrir con la exposición inicial a dosis de bifosfonatos orales una vez a la semana o una vez al mes, es decir, más a menudo que con las formulaciones diarias de los medicamentos. Este tipo de reacción no se ha observado con bifosfonatos que no contienen nitrógeno (etidronato, clordronato y tiludronato). La AFR inducida por bifosfonatos suele ser benigna y autolimitada y se puede tratar con antipiréticos.

- **Hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario:**

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son potentes inhibidores de la resorción ósea osteoclástica. Como resultado de este efecto, seis semanas después de comenzar el tratamiento con alendronato, la disminución de calcio y fósforo en suero y la hormona paratiroidea intacta (PTH) aumentan significativamente de manera dependiente de la dosis. La calcuria y la fosfaturia también disminuyen. El aumento de la PTH antagoniza el efecto de los bifosfonatos en el hueso y conserva el calcio al aumentar la reabsorción tubular de calcio en los riñones y al estimular a los riñones para que produzcan 1,25-dihidroxitamina D. De este modo, en condiciones normales, la hipocalcemia inducida por bifosfonatos a menudo disminuye terapia con bifosfonatos; La hipocalcemia

sintomática parece ser poco frecuente después del tratamiento con bifosfonato oral y generalmente ocurre semanas después del inicio del tratamiento. Los bifosfonatos intravenosos más potentes pueden causar hipocalcemia sintomática con más frecuencia que los bifosfonatos orales, generalmente dentro de los días posteriores a la infusión de bifosfonatos. La hipocalcemia inducida por bifosfonatos y el hiperparatiroidismo secundario se pueden evitar o atenuar mediante la administración de suplementos adecuados de vitamina D y calcio, comenzando aproximadamente dos semanas antes de la administración del bifosfonato.

- **Dolor musculoesquelético:**

Una alerta de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) del 7 de enero de 2008 declaró lo siguiente: “Existe la posibilidad de dolor óseo, articular y / o muscular (musculoesquelético) severo y, a veces, incapacitante en pacientes que toman bifosfonatos. El dolor musculoesquelético severo puede ocurrir dentro de los días, meses o años después de comenzar un bifosfonato. Algunos pacientes han informado un alivio completo de los síntomas después de suspender el bifosfonato, mientras que otros han informado de una resolución lenta o incompleta. Este dolor musculoesquelético severo está en contraste con la respuesta de fase aguda caracterizada por fiebre, escalofríos, dolor de huesos, mialgias y artralgias que a veces acompañan la administración inicial de bifosfonatos intravenosos y pueden ocurrir con la exposición inicial a dosis de bifosfonatos orales una vez a la semana o una vez al mes. Los síntomas relacionados con la respuesta de fase aguda tienden a resolverse en varios días con el uso continuado de drogas.

- **Osteonecrosis de la mandíbula:**

En 2002, la FDA recibió informes de varios pacientes con cáncer, tratados con el ácido zoledrónico bifosfonato intravenoso, que desarrolló osteonecrosis de la mandíbula. La American Society for Bone and Mineral Research en 2014 recomendó modificar la nomenclatura de osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicación (medication-related osteonecrosis of the jaw – MONJ). La incidencia de MONJ aumentó con el tiempo de exposición a los medicamentos desde el 1,5% entre los pacientes tratados durante cuatro a 12 meses, hasta el 7,7% para el tratamiento de 37 a 48 meses. Los factores de riesgo específicos de la MONJ incluyen la radioterapia de cabeza y cuello (que da como resultado la denominada osteorradionecrosis), la enfermedad periodontal, los procedimientos dentales que involucran cirugía ósea, regiones edéntulas y traumatismo de dentaduras postizas mal ajustadas. Los factores de riesgo adicionales en pacientes con cáncer incluyen la malignidad subyacente, la

quimioterapia, los corticosteroides y la infección sistémica o regional. La pancitopenia, secundaria al cáncer y / o al tratamiento del cáncer, es un riesgo de infección y osteomielitis. La insuficiencia vascular debida a trombosis causada por coagulopatías se ha asociado con MONJ. Los factores de riesgo relacionados con el fármaco incluyen la potencia del bifosfonato en particular, los bifosfonatos intravenosos, el ácido zoledrónico y el pamidronato, que son más potentes que los bifosfonatos orales, y la duración más prolongada de la terapia. Los pacientes con antecedentes de enfermedad dental inflamatoria, por ejemplo, abscesos periodontales y dentales, tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar MONJ. Se cree que la diabetes, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la mala higiene oral son factores de riesgo para la MONJ. El diagnóstico de MONJ se realiza mediante inspección visual. La identificación temprana de la MONJ se puede lograr mediante técnicas de imagen ósea.

Las posibles medidas preventivas para la MONJ relacionada con bifosfonatos incluyen:

- a) un examen dental clínico de rutina antes de iniciar la terapia con bifosfonatos y, si es posible, posponer la terapia con bifosfonatos hasta que se haya realizado el tratamiento dental;
- b) la interrupción de los bifosfonatos orales en pacientes asintomáticos, si las condiciones sistémicas lo permiten, por un período de tres meses antes y tres meses después de la cirugía dental electiva invasiva;
- c) Tratamientos específicos para pacientes con diagnóstico establecido de MONJ.

El riesgo de desarrollar MONJ asociado con bifosfonatos orales, si bien es extremadamente pequeño, parece aumentar cuando la duración del tratamiento supera los tres años. Este marco de tiempo puede acortarse en presencia de ciertas comorbilidades, como el uso crónico de corticosteroides.

Se ha acumulado una gran cantidad de bibliografía sobre la MONJ asociada con la terapia con bifosfonatos que consiste principalmente en informes de casos o series y revisiones de casos. A pesar de la extensa publicidad, todavía hay controversia sobre los bifosfonatos como factores causantes de la MONJ. En pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos, la causa de la MONJ es incierta debido a la coexistencia de varios factores de riesgo de confusión para la MONJ. En pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales, la MONJ es rara y se ha expresado escepticismo acerca de la posible asociación entre el uso de bifosfonatos orales y la MONJ.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO (SERM): RALOXIFENO

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) constituyen un grupo de fármacos con una estructura química que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos y que, dependiendo del tejido diana donde se realiza esta unión, inducen efectos agonistas estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado, etc.) o antagonistas estrogénicos (mama, endometrio), en contraposición a los efectos puramente agonistas de los estrógenos.

El concepto de SERM nace con el desarrollo de sustancias como el tamoxifeno, que originalmente surgieron como antagonistas de los estrógenos para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, además se observó que presentaban efectos agonistas en el hueso, el sistema cardiovascular y el endometrio, y aumentaban el riesgo de cáncer de útero.

El raloxifeno, también estudiado en principio para el tratamiento del cáncer de mama, está comercializado actualmente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, ya que no presenta una acción estimuladora del endometrio como sus predecesores.

La utilización de estos fármacos no deja de estar exenta de efectos secundarios, como el aumento del riesgo de cáncer de endometrio (tamoxifeno) y de enfermedad tromboembólica, al igual que los estrógenos, y agravación de la sintomatología climatérica. La búsqueda del SERM ideal ha supuesto y supone la aparición de nuevas moléculas que intentan tener una mayor precisión en los tejidos diana con los menores efectos secundarios.

Mecanismo de acción

De una manera esquemática, podemos decir que el receptor estrogénico no actúa del mismo modo en todos los tejidos diana, sino que su acción dependerá de diferentes factores: del tipo de ligando, del subtipo de receptor estrogénico de la distribución de estos receptores en los distintos tejidos diana y también de diversos factores de acoplamiento, propios de cada tejido, que permiten el acoplamiento del complejo ligando-receptor al aparato de transcripción genética.

Los SERM inducen a un cambio formacional en el receptor estrogénico (RE) distinto del ocasionado por los estrógenos que induce a la activación de un «elemento de respuesta alternativa del ADN» y que activa o inactiva la transcripción genética y, con ello, la respuesta deseada.

Se unen a la cavidad de fijación de ligando de los receptores estrogénicos α y β generando actividad combinada antiestrogénica competitiva y estrogénica moderada.

Recordemos que los estrógenos intensifican la producción de osteoprotegerina (OPG), lo que resulta en una unión antagónica a RANKL que evita su unión a RANK. La activación RANK produce la diferenciación de precursores osteoblásticos a osteoblastos.

El raloxifeno presenta, en los diferentes estudios, una homogeneidad de los resultados en cuanto a la disminución de los marcadores del remodelado óseo tanto para los marcadores de formación como los de resorción ósea, aunque en menor magnitud que el alendronato.

La revisión de diferentes estudios en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno, realizada por el Osteoporosis Methodology Group y el Osteoporosis Research Advisory Group, observa un efecto positivo en la DMO en diferentes áreas óseas, con un resultado homogéneo en la zona lumbar en el metaanálisis realizado a un año. Los resultados de la prolongación del estudio MORE a los 4 años muestran un efecto sostenido del raloxifeno en la DMO.

Los efectos adversos más observados durante el tratamiento con raloxifeno incluyen episodios tromboembólicos venosos (frecuencia menor de 1%), cefaleas, vasodilatación (episodios de sofocos) que constituye una causa común de suspensión del tratamiento, aumento de la tensión arterial, edema periférico, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia), rash cutáneo, calambres en las piernas, molestias mamarias y síndrome gripal.

Las principales contraindicaciones del uso de raloxifeno son el embarazo, antecedentes de tromboembolismo, hipersensibilidad a la droga, alteraciones de la función renal y hepática.

El raloxifeno está indicado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

La dosis recomendada es 60 mg de clorhidrato de raloxifeno por día por vía oral. En caso de pacientes que tengan una dieta baja en calcio, se recomienda la suplementación con calcio y vitamina D.

CALCITONINA

La calcitonina (CT) es una hormona producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides. Inhibe la reabsorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos reduciendo su superficie plegada. Su síntesis y secreción depende de la concentración de Ca^{++} en sangre. La secreción de CT es estimulada por niveles altos de calcio, así como también es conocido que varias hormonas gastrointestinales como la gastrina, CPK-PZ y hasta el glucagón la favorecen.

Farmacocinética

Absorción: Por ser un polipéptido, la calcitonina se destruye en el tracto digestivo y por lo tanto se debe administrar por vía parenteral o intranasalmente y es absorbida directamente en la circulación sistémica.

Excreción: Se excreta en la orina en forma de metabolitos inactivos.

Dosis

IM: 4 a 8 UI/kg cada 6-8 hs

RAMs

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Vasculares: Enrojecimiento de la cara y manos.

Nasales: Sequedad, rinitis, edema.

Actualmente no tiene indicación para la osteoporosis. Es un fármaco que previene la pérdida de DMO en columna y que reduce el número de fracturas vertebrales en pacientes con fracturas vertebrales previas, aunque este efecto ha sido cuestionado. No tiene ningún efecto sobre el riesgo de fractura no vertebral. Históricamente utilizada con escaso rigor, con aerosoles nasales en dosis insuficientes y subcutánea en dosis y durante periodos de tratamiento poco clarificados, últimamente su utilización estaba prácticamente limitada como analgésico en pacientes con fractura vertebral aguda, por producir un efecto analgésico moderado. Recientemente se publicaron notas de seguridad, dado que los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos indican un ligero incremento de riesgo de tumores asociado a tratamientos prolongados. Se establece la suspensión de la autorización de comercialización de los preparados de calcitonina de administración intranasal quedando la vía subcutánea para la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como en el caso de pacientes

con fracturas osteoporóticas recientes. La duración recomendada del tratamiento es de 2 a 4 semanas. Se desaconseja el uso de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis.

DENOSUMAB

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano total que se une al activador del receptor del ligando NF kappa B (RANKL) e inhibe competitivamente su unión al receptor activador del NF kappa B (RANK). RANKL soluble es un trímero y un miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF). Cada trímero de RANKL puede unirse y oligomerizar hasta tres receptores. Cuando se une a RANK, RANKL potencia la diferenciación de los osteoclastos de las células madre hematopoyéticas y activa y prolonga la supervivencia de los osteoclastos maduros. La función principal de los osteoclastos es promover la resorción ósea. El denosumab se une a RANKL con alta afinidad y lo bloquea para que no se una a su receptor RANK y lo oligomerice, lo que inhibe la maduración de los osteoclastos y la resorción ósea.

Su vida plasmática media es prolongada: 32 días, esto, unido a una inhibición sostenida de la osteoclastogénesis, permite la administración semestral de una dosis de 60 mg, inyectada por vía subcutánea.

Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab de 6 µg/ml se alcanzan a los 10 días, disminuyendo paulatinamente con una semivida de eliminación de 26 días. En el 53% de los pacientes no se detectan el denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis. El denosumab muestra una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un aclaramiento menor a concentraciones o dosis más altas.

Una diferencia importante entre denosumab y los bisfosfonatos es que éstos se integran en la matriz ósea, mientras denosumab no se incorpora en la estructura de hidroxiapatita. Por consiguiente, el efecto de denosumab es reversible cuando el tratamiento se interrumpe.

Dado que está formado únicamente por aminoácidos y carbohidratos, como es el caso de las inmunoglobulinas naturales, no se elimina por metabolismo hepático ni por excreción renal. El mecanismo de eliminación se lleva a cabo en por el sistema mononuclear fagocitario (antes denominado: sistema retículoendotelial).

RAMs: infección urinaria, infección del tracto respiratorio superior, constipación, rash cutáneo, dolor en las extremidades, neuralgia del nervio ciático y cataratas. En menor medida hipocalcemia, celulitis y MRONJ.

Indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada a ablación hormonal en hombres con diagnóstico de cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas óseas.

RANELATO DE ESTRONCIO

Molécula compuesta por ácido ranélico y dos moléculas de estroncio. Su absorción es escasa y se altera con la ingesta de alimentos, por lo que debe tomarse a dosis de 2 g (granulado para suspensión oral) en ayunas, al menos dos horas después de cenar. Se considera que su mecanismo de acción es mixto, con capacidad antirresortiva y osteoformadora, y ha demostrado capacidad para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y también de cadera en el grupo de mujeres de alto riesgo.

La activación del receptor sensor de calcio (CaSR) por el ranelato de estroncio en preosteoblastos, aumenta la replicación de los osteoblastos (mayor formación ósea). El ranelato de estroncio también actúa sobre preosteoblastos para disminuir la expresión del RANKL y aumenta la expresión del receptor señuelo osteoprotegerina (OPG), un doble efecto que a su vez resulta en reducción en la diferenciación de los osteoclastos y la disminución de la reabsorción ósea.

Su uso se ha visto restringido por la existencia de tres alertas sanitarias; la primera en 2007 previniendo sobre la aparición del síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), la segunda en 2012 por el riesgo de tromboembolismo venoso, y la tercera en febrero de 2014, por aumento de riesgo cardiovascular.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) tras revisar el balance beneficio-riesgo del ranelato de estroncio ha recomendado mantener su Autorización Europea de Comercialización con restricciones adicionales en la indicación y recomendaciones de monitorización. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que ha trabajado en estrecha colaboración con el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha considerado las actuales contraindicaciones suficientes para minimizar el riesgo cardiovascular. De forma adicional, el CHMP ha informado que

los datos disponibles no muestran aumento de riesgo cardiovascular en pacientes sin antecedentes.

1. Tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas y hombres adultos, con alto riesgo de fractura, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a contraindicaciones o intolerancia.

2. Está contraindicado en pacientes con episodios actuales o antecedentes de tromboembolismo venoso, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y/o en caso de hipertensión arterial no controlada o inmovilización permanente o temporal.

FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DEL TEJIDO ÓSEO

La utilización de algunos fármacos puede inducir pérdida ósea en individuos sin otros factores de riesgo asociados a osteoporosis, como la predisposición genética u otros factores ambientales.

- Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen un efecto directo e indirecto sobre el metabolismo, pues bloquean las acciones tanto de la vitamina D, como en la absorción de calcio, lo que genera una reducción del calcio sérico y un aumento de los niveles de parathormona (PTH) Durante el período inicial de tratamiento con corticoides se incrementa la resorción ósea, generando una disminución acelerada de la densidad mineral ósea y aumentando el riesgo de fractura.

Los glucocorticoides inducen la resorción ósea debido a la activación del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) y el factor estimulante de macrófagos (M-CSF); que elevan la osteoclastogénesis y disminuyen el receptor de osteoprotegerina (OPG). También se altera la formación ósea, debido a la inhibición de las células precursoras de osteoblastos y a un aumento de la apoptosis osteoblástica. Además, se produce una inhibición de la función de los osteoblastos maduros y una supresión de los factores de crecimiento (IGF1) en las células óseas, junto con un incremento de la apoptosis de los osteocitos.

Los efectos indirectos de los glucocorticoides también predisponen a los pacientes a un incremento en el riesgo de fractura, debido a la reducción en la masa muscular, mayor riesgo de caídas, disminución en la reabsorción renal de calcio, bajos niveles de hormonas sexuales y alteraciones en el pulso de la

hormona paratiroidea. El riesgo de fractura disminuye rápidamente cuando los glucocorticoides se suspenden.

Un estudio prospectivo mostró una mejoría clínicamente significativa en la densidad mineral ósea en la columna lumbar 6 meses después de la interrupción de los glucocorticoides. Otro estudio retrospectivo mostró un mayor riesgo de una fractura osteoporótica importante entre pacientes con uso reciente y prolongado de glucocorticoides prolongados recientes, pero no entre aquellos que los usaron de forma intermitente o en el pasado.

Ante todo, paciente en tratamiento con glucocorticoides deberemos realizar una anamnesis, una exploración física, una analítica básica y la valoración de la DMO mediante densitometría ósea.

La anamnesis recoge los factores de riesgo independientes de los glucocorticoides que aumenten el riesgo de fractura: edad, presencia de fracturas previas, historia familiar de osteoporosis (OP) y fracturas. También recogeremos las enfermedades que puedan cursar con disminución de la masa ósea, fármacos, tóxicos (tabaco, alcohol), vida sedentaria, dieta pobre en calcio e insolación y la historia ginecológica.

La exploración física debe incluir el peso y la talla para poder calcular el índice de masa corporal.

La DMO se valorará con una densitometría dual con fuente de rayos X, que en la actualidad es la única técnica validada para el diagnóstico de la OP y determinación del riesgo de fractura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido unos criterios diagnósticos.

En caso de presentar valores densitométricos de OP, también se realizarán radiografías de la columna dorsal y lumbar para valorar fracturas asintomáticas. La analítica debería incluir un hemograma, función renal y hepática, calcemia y fosfatemia, fosfatasas alcalinas totales, proteínas totales y albúmina, calcio en orina de 24h, vitamina D (25OH), PTH, hormona tirotrópica (TSH) y testosterona en el varón. De forma rutinaria no se aconseja realizar marcadores de recambio óseo.

La estrategia por seguir ante la prevención o el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides debe incluir: utilizar la dosis mínima necesaria de glucocorticoides, cambiar hábitos de vida y, en casos concretos, introducir fármacos que inhiban la resorción o estimulen la formación ósea.

Dentro de las medidas no farmacológicas se recomienda realizar ejercicio físico de forma regular, este ejercicio debe implicar una actividad de carga, como caminar o correr; eliminar tóxicos, como el tabaco o el alcohol, y asegurar una

ingesta de 1.500mg de calcio al día y derivados de la vitamina D (800U/día de colecalciferol), ya sea mediante la dieta o con suplementos.

- **Tratamiento oncológico**

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo aumentado de padecer osteoporosis (OP) debido a los efectos de la quimioterapia, la radioterapia, el tratamiento hormonal y el tratamiento no hormonal.

La quimioterapia adyuvante se asocia a una amenorrea temporal o permanente debido a la toxicidad directa sobre el ovario. La incidencia de la insuficiencia ovárica depende del tipo de quimioterapia, la dosis acumulada y la edad de la paciente. Mujeres con cáncer de mama presentan al año de tratamiento con quimioterapia adyuvante una disminución de la DMO lumbar (6–7,5%) y del cuello femoral (2–4,5%).

La introducción de la terapia hormonal coadyuvante para el cáncer de mama ha supuesto un aumento de la supervivencia y un descenso de las recidivas.

Durante muchos años el tratamiento estándar de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos ha sido el tamoxifeno (modulador selectivo de los receptores de estrógenos). Éste preserva la DMO y reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas el tamoxifeno se asocia a una disminución de la DMO en la columna lumbar y la cadera, esto es debido a que no tiene el mismo efecto que los estrógenos.

La llegada de los inhibidores de la aromatasas (IA) ha cambiado las pautas terapéuticas oncológicas. Actualmente, el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama hormonodependiente es con los IA, ya sea de inicio durante 5 años o tras dos o tres años de tratamiento con tamoxifeno.

Los IA bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos en los tejidos periféricos de mujeres menopáusicas. Se clasifican en no esteroideos, como el anastrozol y el letrozol, y esteroideos, como el exemestano. Estos fármacos han demostrado superioridad frente al tamoxifeno para la supervivencia en el cáncer de mama hormonodependiente, pero también contribuyen de forma importante en la pérdida del hueso. Esta pérdida de DMO es más rápida que en la menopausia y empeora con la duración del tratamiento. Los estudios muestran un aumento de los marcadores de remodelado óseo y una disminución de la DMO, pero faltan estudios para confirmar su efecto sobre el riesgo de fracturas. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tienen un efecto antigonadotrópico en hombres y mujeres. Se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata y la endometriosis. Éstos producen a los 6–12 meses de

tratamiento un rápido aumento de la resorción ósea, pérdida del hueso de predominio trabecular y aumento del riesgo de fracturas. Un estudio realizado para valorar el riesgo de fracturas de pacientes con cáncer de próstata muestra cómo el tratamiento con análogos de la GnRH y la dosis recibida son los principales factores de riesgo.

La Sociedad Americana de Oncología recomienda realizar una valoración del riesgo de fracturas y una densitometría dual con fuente de rayos X a todos los pacientes que empiecen un tratamiento que produzca hipogonadismo o con IA.

- **L-tiroxina**

Es conocido que el hipertiroidismo produce un aumento del remodelado óseo a favor de la resorción, pero menos conocido es el efecto del hipertiroidismo subclínico sobre el metabolismo óseo.

Actualmente, la hormona tiroidea se utiliza a dosis fisiológicas para suplir un hipotiroidismo de cualquier etiología o a dosis que inhibe la secreción de la TSH. Las dosis inhibitoras están indicadas en pacientes con tiroidectomía total debido a un carcinoma tiroideo, para disminuir el tamaño del bocio multinodular o difuso y para prevenir la recidiva después de la cirugía. Para conseguir la inhibición de la TSH se necesitan dosis suprafisiológicas de L-tiroxina.

La disminución de la DMO es un posible efecto adverso de este tratamiento. Los estudios realizados muestran resultados contradictorios. Mientras unos concluyen que la terapia con L-tiroxina a dosis supresivas puede producir una disminución de la DMO, sobre todo del hueso cortical (la cadera y el radio) y especialmente en mujeres posmenopáusicas (disminución no uniforme y más rápida a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento), otros no muestran diferencias significativas con el grupo control.

En el 2004 la guía americana para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades subclínicas del tiroides concluyó que el hipertiroidismo subclínico exógeno en mujeres posmenopáusicas puede ocasionar una pérdida significativa de DMO, mientras que en las mujeres premenopáusicas y los hombres no se ha demostrado.

La baja DMO es un importante factor de riesgo para fracturas, por lo que se recomienda a las mujeres posmenopáusicas que inicien tratamiento con L-tiroxina a dosis supresivas estudiar la DMO mediante una densitometría ósea que incluya sobre todo el hueso cortical (la cadera o el radio) para facilitar una rápida intervención terapéutica si fuera necesario.

El tratamiento hormonal a dosis fisiológicas para suplir el hipotiroidismo, que mantiene TSH y T4 libre dentro de la normalidad, parece que tiene un mínimo efecto sobre el hueso.

- **Antiepilépticos**

La epilepsia es una enfermedad crónica que requiere tratamiento con anticonvulsivos para prevenir las crisis. Estudios recientes muestran que los pacientes epilépticos tienen un riesgo de fractura del cuello del fémur 4 veces mayor que la población.

Los fármacos más utilizados son la carbamazepina, la fenitoína (F), el fenobarbital (FB), el valproato sódico, la lamotrigina, la primidona y las benzodiazepinas.

Fármacos como la carbamazepina, FB, primidona y la F son inductores enzimáticos que activan el citocromo p-450 del hígado, de manera que pueden influir en el metabolismo óseo de dos formas: la primera, aumentando el metabolismo de la vitamina D causando una deficiencia; la segunda, actuando directamente sobre las células óseas aumentando la resorción y la formación ósea. Los dos mecanismos pueden asociarse a una reducción de la DMO.

Durante muchos años se ha conocido la situación de hipovitaminosis D que conduce a una osteomalacia más biológica que clínica en estos pacientes. Entre el 20–60% de enfermos que realizan tratamiento con antiepilépticos, especialmente enfermos con edad avanzada e institucionalizados, presenta hipovitaminosis D.

Estudios recientes con pacientes jóvenes con seguimiento en consultas externas muestran una disminución de la DMO en la columna lumbar y el fémur, pero que no se correlaciona con los niveles bajos de vitamina D. Estos resultados sugieren un efecto directo de los antiepilépticos sobre el remodelado óseo. No pueden identificar si hay algún fármaco más osteopenizante que otro, pero sin ser significativo encuentran que la DMO del cuello del fémur está más disminuida en los pacientes que toman FB y que la prevalencia de fracturas en los consumidores de F es más elevada.

Otros antiepilépticos, como el valproato sódico, la lamotrigina, las benzodiazepinas, la gabapentina, el topiramato y la etosuximida, que no actúan sobre el hígado no alteran el metabolismo de la vitamina D y no disminuyen la DMO como los anteriores.

Aunque no existan recomendaciones publicadas, es lógico realizar dosificaciones de calcio, fósforo y vitamina D y una densitometría ósea en enfermos tratados con antiepilépticos durante más de 5 años.

Un tratamiento preventivo podría ser el calcio y la vitamina D, sobre todo en pacientes jóvenes para obtener un buen pico de masa ósea.

- **Neurolépticos**

Muchos de los neurolépticos producen una elevación patológica de la prolactina. La hiperprolactinemia puede inhibir la producción de la GnRH en el hipotálamo y ésta a la vez inhibir las gónadas produciendo un hipogonadismo.

Algunos trabajos han estudiado los efectos de la hiperprolactinemia secundaria a los neurolépticos sobre el metabolismo óseo. Hombres y mujeres presentaban hiperprolactinemia y medidas de osteopenia u OP (sobre todo lumbar) en el 57 y el 32%, respectivamente. Los principales factores que determinan la disminución de la DMO son la duración del tratamiento, el tipo de neuroléptico y las elevadas dosis del fármaco.

Neurolépticos como la olanzapina, que no producen hiperprolactinemia, no muestran una disminución relevante de la DMO.

Los pacientes en tratamiento crónico con neurolépticos tienen un riesgo elevado de presentar OP, por lo que es conveniente valorar la DMO y otros factores de riesgo asociados, como son las enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia), los tóxicos y el sedentarismo, entre otros, ya que éstos están muy presentes en este tipo de enfermos.

- **Antidepresivos**

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina están asociados a un aumento del riesgo de fracturas del fémur en gente de edad avanzada.

Estudios recientes muestran una asociación entre el uso diario de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y una disminución de la DMO de cadera en mujeres y hombres de edad avanzada y una disminución de la DMO lumbar en los hombres. También se ha relacionado con un aumento del doble del riesgo a padecer fracturas osteoporóticas.

No se conoce el mecanismo, aunque hay varias hipótesis. Una de ellas son los efectos secundarios de los propios fármacos, como la hipotensión postural o el sedentarismo, que podrían aumentar el riesgo de caídas. La depresión por sí misma también puede ser un factor asociado a baja DMO. También por un efecto directo sobre el metabolismo óseo; los receptores funcionales de la serotonina y

los transportadores están localizados en los osteoblastos y osteocitos y parece que tienen un papel importante en la densidad y en la arquitectura ósea.

En este tipo de pacientes tenemos que insistir en la prevención de las caídas y en la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

- **Heparina**

La OP es una complicación del tratamiento crónico con heparina. Los efectos sobre el hueso de tratamientos de corta duración son insignificantes.

Estudios recientes han observado que el riesgo de padecer OP es más bajo cuando se utiliza heparina de bajo peso molecular en comparación a la heparina no fraccionada. Estudios con animales sugieren que la heparina no fraccionada causa pérdida de la DMO, porque produce una disminución de la formación y un aumento de la resorción ósea, mientras que la heparina de bajo peso molecular solamente produce una disminución de la formación.

Los casos y series de pacientes en tratamiento crónico con heparina son con mujeres embarazadas. La heparina afecta tanto al hueso cortical como al trabecular y se han observado fracturas vertebrales y de las costillas tanto durante el tratamiento como después del cese. La incidencia de las fracturas es baja, pero afecta a mujeres jóvenes.

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K y ésta interviene en el metabolismo óseo, pero los estudios son contradictorios.

- **Inhibidores de la bomba de protones**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se utilizan para el tratamiento de la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico y de forma preventiva en pacientes de alto riesgo.

Los IBP reducen la secreción de ácido en el estómago. Suplementos de calcio insolubles, como el carbonato cálcico (la forma más frecuente de administración de suplementos de calcio), requieren un medio ácido para la absorción óptima. Estudios con omeprazol han demostrado que la absorción de carbonato cálcico está reducida en comparación con la absorción del calcio de la dieta, esto puede ser debido a que la comida estimula una secreción de ácido suficiente para la absorción del calcio.

Estudios recientes sugieren un aumento del riesgo de fractura osteoporótica en pacientes en tratamiento crónico con IBP. Estos estudios son observacionales y son necesarios estudios aleatorizados para relacionar de forma causal la disminución de la absorción de calcio con la disminución de la DMO y el aumento de fracturas.

De todas formas, se recomienda que en caso de enfermos en tratamiento crónico con IBP, se revalore la indicación del tratamiento, aumenten el calcio de la dieta y si se requieren suplementos de calcio, que sean con calcio que no requiera un medio ácido para su absorción, como el citrato o el pidolato cálcico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winkler S. Implant site development and alveolar bone resorption patterns. *J Oral Implantol* 2002; 28(5):226–9.
2. Zubillaga G, Von Hagen S, Simon BI, Deasy MJ. Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *J Periodontol* 2003; 74(7):965–75.
3. Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single-rooted tooth when planning for future implant placement. *J Can Dent Assoc.* 2006; 72(10): 917-22.
4. Cuadra Ramírez FA. Evaluación in vivo en modelo animal de la capacidad de bionanocompuestos a base de nanopartículas de vidrio bioactivo para estimular la regeneración de tejido óseo. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano-dentista. Facultad de Odontología. Universidad de Chile. 2017.
5. Monzón Trujillo D, Martínez Brito I, Rodríguez Sarduy R, Piña Rodríguez JJ, Pérez Mír EA. Injertos óseos en implantología oral. *Rev Med Electrón.* [Internet]. 2014; 36 (4): 449-461.
6. Tanzy ME, Camacho PM. Effect of vitamin D therapy on bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia. *Endocr Pract.* 2011; 17(6): 873-9.
7. Canalis E, Giustina MD, Bilezikian JP. Mechanism of anabolic therapies for osteoporosis. *N Eng J Med.* 2007; 357: 905-16.
8. Han J, Li C, Liu H, Fen D, Hu W, Liu Y, et al. Inhibition of lipopolysaccharide - mediated rat alveolar macrophage activation in vitro by antinflammin - 1. *Cell Biol Int.* 2008; 32: 1108-1115.
9. Santamaria M Jr, Fracalossi AC, Consolaro MF, Consolaro A. Influence of bisphosphonates on alveolar bone density: a histomorphometric analysis. *Oral Res.* 2010; 24(3):309-15.
10. De Leonardi G. Estudio del efecto de alendronato y aloe vera en la reparación ósea post-extracción administrados localmente en hueso mandibular de ratas.

- Trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Odontología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. 2019.
11. Ross-Pawlina. Libro Histología 6ta Edición. Ed. Panamericana. 2012. Cap. 8.
 12. Bonewald LF. The Amazing Osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(2): 229–238.
 13. Boyce B, Rosenberg E, de Papp A, Duong L. The osteoclast, bone remodeling and treatment of metabolic bone disease. *Eur Jour of Clin Invest.* 2012. 42: 1332-1341.
 14. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E151-7.
 15. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(3):219-233.
 16. Moro C. Evaluación de la administración infiltrativa de vitamina E y alendronato en la reparación de alvéolos post exodoncia de ratas. Trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Odontología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. 2017.
 17. Valero Zanuy MA and Hawkins Carranza F. Influencia de la dieta en la salud ósea. *REEMO.* 2006;15(5):98-104.
 18. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. Capítulo 5: El papel del Calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá. José Belizán y Esteban Carmuega. - 1a ed. - Buenos Aires: Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2014.
 19. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int.* 2002 (70): 70-3.
 20. Sánchez A, Puche R, Zeni S, *et al.* Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (parte I). *Reemo.* 2002;11(6):201-17.
 21. Matsui MS. Vitamin D Update. *Curr Dermatol Rep.* 2020; 14: 1–8.
 22. Norliza M, Douglas AL, Ahmad NS, Norazlina M, Ima-Nirwana S. Two Different Isomers of Vitamin E Prevent Bone Loss in Postmenopausal Osteoporosis Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 161527.
 23. Sierra-García GD, Castro-Ríos R, González-Horta A, *et al.* Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gac Med Mex.* 2016; 152:381-5.
 24. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, *et al.* BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet.* 2006; 38:1424-9.
 25. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011; 49:2-19.

26. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, *et al.* Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006; 38:617-27.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:1809-22.
28. Abrahamsen B. Bisphosphonates adverse effects. *Curr Op Rheumatol*. 2010; 22:1470.
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the jaw: 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72: 1938-56.
30. Khosla S, Burr D, Cauley J, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res*. 2007; 22: 1479-1491.
31. Pérez Edo L. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos(SERM). *Rev Esp Reumatol*. 2004;31(1):13-7.
32. Rengifo A, Zabaleta D, Pineda H. Avances y progresos en la patogenia y la terapéutica de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides. *Revista Neuronum*. 2019; 5 (2): 75-98.
33. Salles M, Gelman SM. Osteoporosis secundaria a fármacos. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009;10(4):112–117.

