



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Ciencias

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Osteoporosis. Tipos, causas, diagnóstico y tratamiento.

Rocío Antonela Orellana

Grado de Bioquímica

Año académico 2015-16

Trabajo tutelado por Antònia Costa Bauzà
Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud

Se autoriza a la Universidad a incluir mi trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación.	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Palabras claves del trabajo:

Hueso, fracturas, osteocisto, osteoclastos, resorción, postmenopáusia.

ÍNDICE

Resumen	3
Planteamientos y objetivos	4
Materiales y métodos	4
Osteoporosis.....	5
Tipos y causas	9
Diagnóstico	21
Tratamiento	23
Conclusiones	26
Referencias	27

RESUMEN

La osteoporosis es la enfermedad esquelética más común en seres humanos y se caracteriza por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y una masa ósea baja, lo que provoca una mayor predisposición a sufrir fracturas por fragilidad, ya que la resistencia ósea disminuye. Se trata de una enfermedad metabólica y asintomática (también llamada silenciosa) ya que carece de signos significativos antes de que se produzca la fractura del hueso. Estudios han revelado que podría haber un componente genético, ya que se ha visto que la disminución de la densidad ósea se podría asociar a polimorfismos presentes en varios genes. Generalmente, se asocia a personas de edad avanzada, tanto hombres como mujeres, debido a que el envejecimiento conlleva la pérdida de masa ósea, por lo que, sumado a otros factores (como menopausia en mujeres), la densidad mineral ósea se puede ver gravemente afectada. En la sociedad occidental, alrededor del 30% de mujeres y el 8% de hombres padecen esta enfermedad.

El tejido óseo es una abundante matriz extracelular que rodea las células de la médula y está compuesto por agua, fibras de colágeno y minerales cristalizados formando, de esta manera, un tejido poroso. Este tejido sufre cambios a lo largo de toda la vida, ya que a medida que el ser humano se desarrolla (infancia y adolescencia) se produce un crecimiento radial y longitudinal, mientras que en la edad adulta, se producen la modelación y remodelación, dos procesos claves para el mantenimiento de una estructura fuerte y mantener la homeostasis mineral.

Existen varios tipos de osteoporosis, y su clasificación puede variar según el parámetro que se tenga en cuenta. En este trabajo se clasificará a la osteoporosis en primaria (ligada al sexo y edad), secundaria (causada por factores diferentes al sexo y edad, como por ejemplo, estilo de vida y hábitos) y otros tipos que, al ser menos frecuentes, se las denomina como 'raras'. La osteoporosis primaria se divide en tres grupos: postmenopáusica, senil e idiopática.

La osteoporosis es una enfermedad poli-factorial y puede ser causada por un gran número de factores, entre ellos se pueden destacar: hormonas, factores de crecimiento, la nutrición, actividad física, envejecimiento, factores genéticos (polimorfismos y genes claves que se encuentran implicados en rutas bioquímicas importantes en el desarrollo del esqueleto).

En cuanto al diagnóstico de osteoporosis cabe destacar dos pruebas muy importantes, como la absorciometría dual de rayos (DXA) y marcadores de recambio óseo (BMTs), entre otros.

Los tratamientos actuales contra la osteoporosis tienen como objetivo reducir las fracturas a largo plazo y proporcionar mayor seguridad al paciente. Encontramos varios tipos de tratamiento contra la osteoporosis: tratamiento anti-resorción (SERMs, bisfosfanatos, denosumab), tratamiento con agentes anabólicos (como TPD y Preotact) y tratamiento con ranelato de estroncio (SR).

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Como se ha visto, la osteoporosis es una de las enfermedades metabólicas más comunes y afecta a ambos sexos (aunque es más común en mujeres postmenopáusicas).

A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, todavía no se conocen bien los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Es por esto que el objetivo de este trabajo es realizar un análisis de las últimas investigaciones relacionadas con esta enfermedad (tipos, causas, diagnóstico) así como aportar las posibles soluciones contra esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo se utilizaron las siguientes herramientas: Microsoft Office 2013 y artículos científicos y revisiones extraídas del banco de archivos PubMed. Cabe destacar que todas las búsquedas se realizaron acotándolas a los últimos 5 o 10 años.

La primera búsqueda se realizó el día 10 de febrero de 2016, con la palabra clave “osteoporosis review”, de esta manera se obtuvieron un total de 15520 artículos, de los cuales se han utilizado el artículo número 1, 2, 3 y 6 para introducir el concepto de osteoporosis y sus principales características.

El día 15 de febrero de 2016, las palabras claves utilizadas fueron “genetics of osteoporosis”, y se obtuvieron los artículos 4, 5, 21, 22, 23, 24 y 25 (de un total de 4627 artículos), con los que se realizó el sub-apartado de causas genéticas de la osteoporosis.

Para conocer bien el funcionamiento del tejido óseo, se buscó el día 22 de febrero del 2016, con las palabras claves “bone biology”, artículos relacionados con el mecanismo óseo y su composición molecular y se encontraron los artículos y capítulos de libros siguientes: 7, 8, 9 y 10, además del artículo 1.

Para la clasificación de la osteoporosis se realizó una búsqueda cuyas palabras claves fueron “types of osteoporosis” y “osteoporosis classification” el día 25 de febrero de 2016, y se obtuvieron los artículos 10, 11, 12, 13, 14 y 15. El mismo día se realizó la búsqueda de “etiology of osteoporosis”, obteniendo los artículos 16, 17, 18, 19 y 20.

Una vez introducida, clasificada y conocidas las causas de la enfermedad, se procedió a la búsqueda de pruebas diagnósticas y tratamientos. El día 22 de marzo de 2016, se buscó “clinical aspects of osteoporosis”, obteniendo un total de 406 artículos, entre los cuales se utilizaron el 26, 27 y 28. La búsqueda de tratamientos se realizó el día 7 de abril de 2016, con las palabras claves “treatment of osteoporosis” y se obtuvieron un total de 41986 artículos, de los cuales se utilizaron, para este trabajo, los artículos 29, 30, 31 y 32.

OSTEOPOROSIS

En 1835 Lobstein reconoció por primera vez el aspecto patológico de la osteoporosis en su forma más leve: osteopenia. El nombre de **osteoporosis** proviene del griego *osteo* (hueso), *poros* (poros) y *penia* (pérdida).¹ Actualmente se reconoce a la osteoporosis como la enfermedad esquelética más común en seres humanos y se caracteriza por una pérdida de masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, hechos que conllevan a una disminución en la resistencia ósea (disminuye el soporte mecánico) y a un mayor riesgo de fracturas (no traumáticas) por fragilidad.^{2,3,4} Se trata de una enfermedad metabólica en la que se produce una reducción difusa en la cantidad de hueso ³ lo que hace que se la conozca como una enfermedad silenciosa, ya que carece de signos significativos antes de la aparición de la fractura.⁵ Cabe destacar que la pérdida de masa ósea es un proceso normal en el envejecimiento (alrededor de los 30-35 años se comienza a perder masa ósea poco a poco), sin embargo, en individuos con osteoporosis la pérdida de masa ósea se encuentra por debajo del umbral de fracturas.³ En estudios recientes realizados en gemelos y familias, se ha observado que se podría tratar de una enfermedad controlada genéticamente (aproximadamente en un 50-90% de los casos), ya que la disminución de la densidad ósea se podría asociar a polimorfismos en varios genes.⁴ Se han estudiado la densidad mineral ósea de más de 66 loci en estudios de asociación del genoma y se ha confirmado la gran naturaleza poligénica de la variación de la densidad mineral ósea, sin embargo, a pesar del gran progreso que se ha hecho en la identificación de genes y loci implicados en la densidad mineral ósea y en las fracturas en las últimas décadas, la mayoría de las variantes genéticas todavía no se han dilucidado.⁵

En Estados Unidos, la osteoporosis es una de las enfermedades más frecuentes entre las mujeres de edad avanzada. Estudios han revelado que más de 25 millones de ciudadanos estadounidenses sufren osteoporosis, de los cuales el 80% corresponde a mujeres. En cuanto a Europa, los individuos con mayores probabilidades de padecer osteoporosis son las mujeres de países del norte de Europa cuya dieta es baja en calcio.³ De manera general, se puede afirmar que esta enfermedad afecta al 30% de mujeres y 8% de hombres mayores de 50 años en la sociedad occidental.¹ Las fracturas más comunes relacionadas con la osteoporosis son las fracturas en vértebras (columna vertebral), en el fémur proximal (cadera) y en el antebrazo distal (muñeca).² En la *figura 1* se ilustra que la mayor incidencia de fracturas de cadera, generalmente se producen en los países más alejados del ecuador y en aquellos en los que, por norma religiosa o cultural, los ciudadanos cubren su piel. Aunque los mecanismos que subyacen a esta variación no se encuentran dilucidados, la distribución geográfica que presenta esta enfermedad sugiere que los niveles de vitamina D podrían ser un factor importante. Por otra parte, a nivel mundial el número de fracturas de cadera ha aumentado debido a la mejora de esperanza de vida y el envejecimiento de la población; por ejemplo, en 1990 se estimaba que había unas 1.7 millones de fracturas de cadera a nivel mundial, y por esto, se ha calculado que en 2050 habrán unas 6.3 millones de fracturas.⁶

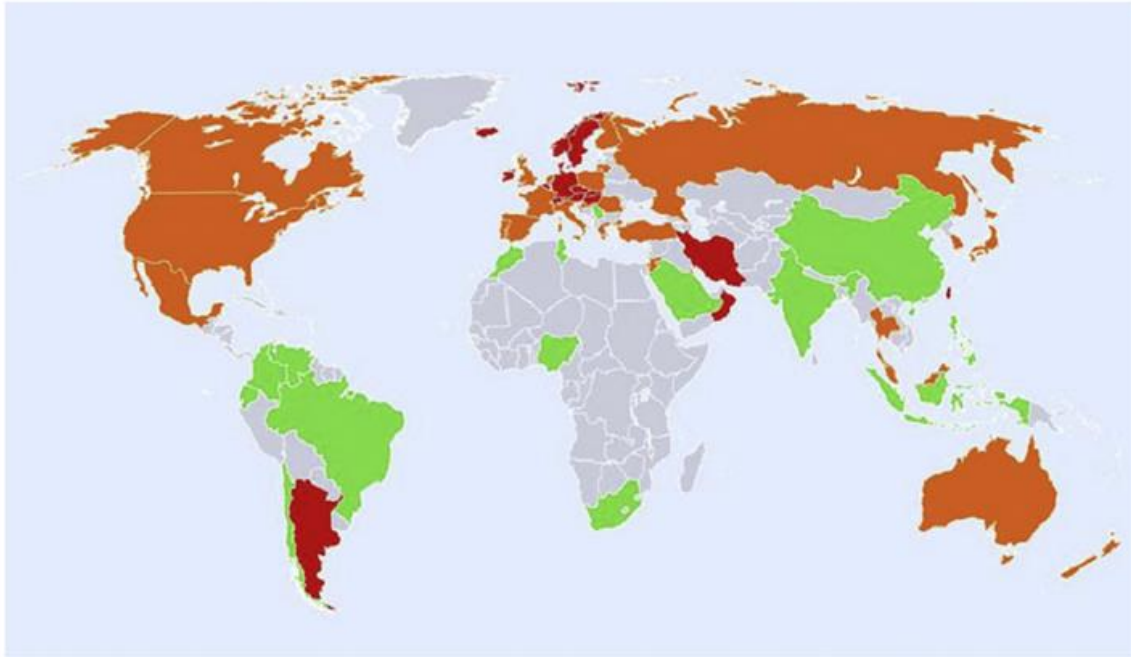


Figura 1. Tasas de fractura de cadera (hombres y mujeres) clasificadas según el riesgo. Países de color rojo presentan una incidencia anual mayor a 250/100000 individuos; los países de color naranja representan incidencias entre 150-250/100000 individuos; en los países de color verde la incidencia es menor a 150/100000 individuos.⁶

La osteoporosis es una enfermedad poli-factorial y se ve afectada por un número considerable de hormonas (incluidos los esteroides), factores de crecimiento, por el estado inmunológico, el sexo, la raza, la nutrición, la actividad física, tratamiento recibido y el envejecimiento. Como se ha comentado anteriormente, la pérdida de masa ósea es normal con la edad (envejecimiento). Las mujeres pierden masa ósea superficial y trabecular de una manera más rápida que los hombres alrededor de los 50 años, edad que coincide con el inicio de la menopausia, proceso en el que las mujeres experimentan una pérdida dramática en la secreción de hormonas sexuales. Es por esto que la osteoporosis también es considerada como un trastorno osteopático asociado a la edad, especialmente en mujeres posmenopáusicas.¹

En la actualidad, se diagnostica osteoporosis si la desviación estándar de la densidad de masa ósea (DMO) es ≥ 2.5 con una masa ósea por debajo de la media de una mujer sana de 20 años (la densidad de la masa ósea puede ser medida mediante la prueba de absorciometría dual de rayos X (DXA, del inglés *Dual-energy X-ray absorptiometry*))¹, si la prueba diagnóstico da una desviación estándar entre 1 y 2.5 se diagnostica osteopenia⁶; sin embargo existen más pruebas para su diagnóstico que se comentarán más adelante.¹

El aumento significativo del riesgo de mortalidad de la osteoporosis supone una carga financiera importante en diferentes países, por ejemplo: el gasto anual que supone esta enfermedad en Estados Unidos es de 14 mil millones de dólares, en Reino Unido es de mil millones de libras y en Australia el gasto supone una cifra de 7.4 mil millones de dólares australianos. Es por esto que es de vital importancia investigar para conocer el mecanismo patológico con el fin de realizar intervenciones diagnósticas y terapias óptimas.¹

TEJIDO ÓSEO

Para conocer las causas de la osteoporosis es necesario tener en mente la composición del tejido óseo, por esto, a continuación se detallaran algunos aspectos del mismo.

Los huesos de una persona adulta están compuestos por varios tejidos, entre ellos encontramos el tejido óseo, cartilaginoso, tejido conectivo denso, tejido epitelial, tejido adiposo y tejido nervioso. Los huesos que conforman el esqueleto se pueden clasificar en: huesos largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos¹; también se pueden clasificar en dos grandes grupos: huesos corticales (compacto) o trabeculares (esponjoso)^{7,8}; las funciones de cada hueso dependerá de su forma. Las funciones generales del tejido óseo son: soporte mecánico de los tejidos, protección de órganos internos frente a lesiones mecánicas, ayuda en acciones musculares, proporciona una fuente de homeostasis por el almacenamiento y liberación de iones (por ejemplo, calcio y fósforo) así como un lugar para la hematopoyesis, también proporciona un almacenamiento de energía para el metabolismo.¹

El tejido óseo consiste en una abundante matriz extracelular que rodea a las células de la médula.⁷ La matriz está compuesta, aproximadamente, por un 15% de agua, 30% de fibras de colágeno (como fibras de colágeno tipo I, proteoglicanos y proteínas no colágenas, que proporcionan la flexibilidad que el hueso necesita) y un 55% de minerales cristalizados (predomina el fosfato de calcio; las sales minerales cristalizadas proporcionan la rigidez característica del hueso (por ejemplo: hidroxapatita)). Al tratarse de un tejido poroso se forman canales y redes de células óseas, canales de vasos sanguíneos y nervios, así como sitios de almacenamiento para la médula ósea.¹

A nivel celular, se han identificado cuatro tipos de células óseas y se dividen en dos grupos: células con función de mantenimiento del tejido óseo (células madre mesenquimáticas o célula osteogénica, osteoblastos y osteocitos) y células encargadas de degenerar o reabsorber el hueso (osteoclastos).^{7,8}

El esqueleto sufre varios procesos de crecimiento durante la vida, como el crecimiento radial y longitudinal (infancia y adolescencia) y la modelación y remodelación. Las placas de crecimiento causan el crecimiento longitudinal del hueso a través de procesos de proliferación del cartílago (mineraliza el cartílago para formar un hueso primario) en las regiones epifisarias y metafisarias en los huesos largos. El crecimiento radial se produce antes y durante la pubertad y se debe a la aposición perióstica, también se produce durante el envejecimiento.⁹

La modelación de los huesos se produce como respuesta a fuerzas mecánicas/físicas que se ejercen sobre el esqueleto, de tal manera que se produce un ajuste gradual en la forma del mismo. El cambio de forma de los huesos (ensanchamiento o cambio de eje por adición o eliminación de hueso en la superficie) se debe a la acción de los osteoblastos y osteoclastos, en respuesta a las fuerzas biomecánicas que se ejercen sobre el hueso (proceso normal en el envejecimiento). La modelación es un proceso que ocurre con menos frecuencia en adultos que la remodelación. Cabe destacar que la modelación incrementa en casos de hipoparatiroidismo, enfermedad renal crónica o por tratamientos con anabólicos (por ejemplo, teriparatida).⁹

La remodelación ósea es un proceso que se produce durante toda la vida, ya que su finalidad es la de renovar el hueso, mantener la fortaleza ósea y preservar la homeostasis mineral. Durante la remodelación, se eliminan paquetes discretos de hueso viejo de manera continua y se sustituyen por nuevos paquetes sintetizados por la matriz proteica, estos paquetes nuevos se mineralizarán y formarán, posteriormente, el nuevo hueso. Gracias a este mecanismo se evitan la acumulación de microlesiones en el hueso, que podría conducir a una posible fractura, y ayuda en el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fosfatos.⁹ El proceso de remodelación se encuentra regulado por varias hormonas, entre ellas la hormona paratiroidea, la calcitonina, la 1,25(OH)₂-vitamina D₃ y el estrógeno.¹⁰ La tasa de recambio del hueso trabecular es mayor que la requerida para el mantenimiento de la resistencia mecánica, lo que podría indicar que posee un papel más importante en el metabolismo mineral; mientras que la tasa de recambio del hueso cortical es baja (2-3% / año) en adultos.⁹

TIPOS Y CAUSAS

TIPOS DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis, de manera general, se puede clasificar en dos tipos principales desde el punto de vista patológico, como se puede observar en la *figura 2*:

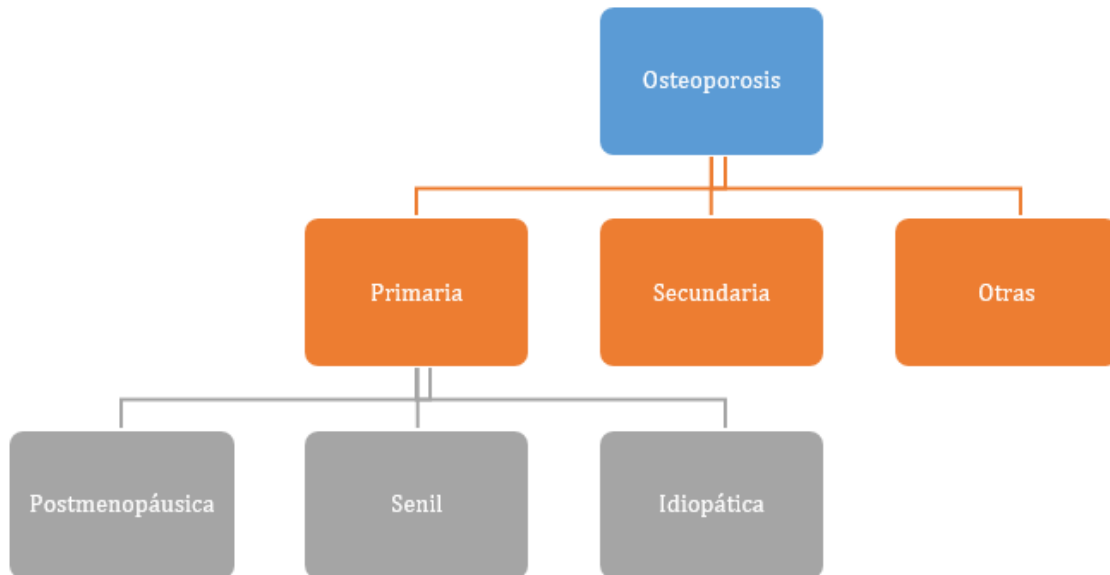


Figura 2. Tipos de osteoporosis.

La **osteoporosis primaria** se encuentra ligada al sexo y a la edad, y está compuesta por dos subgrupos: *senil* (causada por la edad), *postmenopáusica* e *idiopática* (causada por razones desconocidas), sin embargo, actualmente no se producen distinciones clínicas entre los tipos de osteoporosis primaria, pero en un futuro esta clasificación puede cobrar importancia para el tratamiento de la enfermedad.^{1,11} La DMO, como se ha comentado anteriormente, disminuye con la edad, por esto, la osteoporosis primaria se presenta, principalmente, en mujeres postmenopáusicas (entre 10 – 15 años después de la menopausia); en hombres también se puede dar este tipo de osteoporosis, pero aparece entre los 75 – 80 años de edad.¹⁰

- **Osteoporosis postmenopáusica:** un hueso sano requiere una remodelación continua, ya que este proceso es fundamental para el mantenimiento de la densidad ósea y, como se ha comentado anteriormente, una de las hormonas encargadas de regular este proceso es el estrógeno. Durante la menopausia la deficiencia de estrógenos afecta al ciclo normal de remodelación ósea. Este cambio hormonal puede ser debido a la presencia de receptores de estrógeno en las células progenitoras de osteoclastos y osteoclastos multinucleados, de esta manera, la actividad de reabsorción osteoclástica aumenta, disminuyendo la actividad de los osteoblastos; gracias a estos cambios, la cantidad de hueso reabsorbido durante la remodelación es superior al hueso depositado, lo que lleva a una pérdida de hueso neta. Todavía no se conoce bien la relación entre el

efecto estimulante de los estrógenos con la formación del hueso, sin embargo, se piensa que puede estar mediado por elementos de respuesta a los receptores de estrógenos en los promotores de genes implicados en la síntesis de la matriz ósea (por ejemplo, colágeno tipo I) o citoquinas, que se consideran claves para los procesos de reabsorción y formación ósea.¹⁰ En mujeres podemos distinguir dos fases de pérdida de densidad ósea:

- Primera fase: se produce, mayoritariamente, en el hueso trabecular una vez se ha entrado en la menopausia. Se da como el resultado a la deficiencia de estrógenos, lo que lleva a un aumento desproporcionado de la reabsorción ósea durante la remodelación. Esta fase es conocida como la “pérdida ósea relacionada con la menopausia”.¹⁰
- Segunda fase: ocurre después de 4-8 años de comenzar la etapa menopáusica, en ella se ve una pérdida persistente (pero más lenta) del hueso trabecular y cortical; se produce como resultado de una formación ósea reducida. Esta fase sucede tanto en mujeres como en hombres, ya que está relacionada con la edad.¹⁰

Cabe destacar que durante el periodo de transición de la menopausia, la reducción media de la DMO es de aproximadamente un 10%. En los 5-6 años alrededor de la menopausia, se estima que al menos la mitad de las mujeres pierden masa ósea de una manera más rápida (entre un 10-20%); en mujeres postmenopáusicas, un 25% pueden padecer una pérdida de densidad ósea rápida. Estas reducciones se pueden observar a través de marcadores de reabsorción ósea y mediante la medición de pérdida ósea.¹⁰

- **Osteoporosis senil:** se caracteriza por una fase lenta de pérdida de hueso trabecular y cortical relacionados con la edad, es decir, con el envejecimiento tanto en hombres como en mujeres (en pacientes mayores de 60 años). Las fracturas características de este tipo de osteoporosis incluyen las fracturas de cadera y región pélvica, así como fracturas vertebrales. El mecanismo patológico de la osteoporosis senil no se ha dilucidado por completo, pero podría incluir hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de estrógenos, deficiencia de nutrientes, alteración de la 1,25(OH)₂-vitamina D₃ o una disminución de la función de los osteoblastos inducida por el microambiente, que afectaría a citocinas y factores de crecimiento. Estudios recientes han propuesto a la deficiencia de estrógenos como causa principal de la osteoporosis primaria.¹¹
- **Osteoporosis idiopática:** como se ha comentado anteriormente, este tipo de osteoporosis está causada por razones desconocidas hasta el momento. Es infrecuente y se asocia con la aparición en adultos jóvenes y niños.¹⁰ La osteoporosis idiopática juvenil es una rara condición de la desmineralización del hueso primario; tiene un inicio prepuberal (sin distinción de sexo) y continúa durante la pubertad. Su patogénesis es desconocida, pero se sabe que conlleva una tasa de formación de hueso muy baja y una disminución importante del hueso esponjoso. Los síntomas principales son: fracturas de huesos largos, dolor de espalda, dificultad o incapacidad para caminar.¹²

En cuanto a la **osteoporosis secundaria**, se caracteriza por una DMO baja o un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad causadas por factores diferentes al sexo y edad¹³; estos factores pueden ser las condiciones de vida y hábitos (como el consumo de tabaco, alcohol, la dieta y actividad física, que son factores de riesgo asociados a osteoporosis y pueden ser modificados), enfermedades subyacentes, medicamentos, etc.¹¹ Existe una amplia gama de enfermedades, tratamientos y fármacos que pueden afectar a la calidad ósea tanto en hombres como en mujeres de todas las edades.¹² En hombres, la causa más común de osteoporosis secundaria se da por el tratamiento con glucocorticoides exógenos. Estos glucocorticoides pueden proceder de tratamientos contra enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden ser detonantes de osteoporosis. La osteoporosis inducida por glucocorticoides se lleva a cabo mediante dos fases que comienzan con una disminución rápida de la DMO (por un aumento de la reabsorción ósea, durante el proceso de remodelación), seguido por una fase más lenta en la que se produce una disminución progresiva de la DMO como resultado de la formación del hueso deteriorado.¹⁴

Existen **otros tipos de osteoporosis**, pero al ser menos frecuentes se las denominan “raras”, como por ejemplo:

- Osteoporosis asociada al embarazo y lactancia (Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLaOs)): se trata de una forma rara de osteoporosis primaria, es poco frecuente y se caracteriza por la aparición de fracturas frágiles al final del embarazo o durante el estado puerperio (6-8 semanas después del parto), mayoritariamente estas fracturas se dan en la columna vertebral. La etiología de este tipo de osteoporosis no es clara, sin embargo, se sabe que durante el embarazo y lactancia la homeostasis del calcio y del hueso sufren cambios, esto podría deberse a una mayor demanda fetal de calcio para la calcificación ósea. La PLaOs se produce en mujeres primerizas o mayores de 30 años. No existe un tratamiento para PLaOs, excepto descanso, evitar levantar objetos de mucho peso y medios de apoyo para la columna vertebral (corsé). En la actualidad se están realizando estudios sobre la eficacia de tratamientos con bifosfonatos (medicamentos que inhiben la resorción ósea) en PLaOs y aunque los datos obtenidos son limitados, se ha visto que en tratamientos de un año con este medicamento parece haber un aumento de la densidad mineral ósea en las vértebras de pacientes PLaOs. Sin embargo, se está estudiando el efecto de estos fármacos en el feto, ya que no están completamente esclarecidos: se ha observado que el tratamiento con bifosfonatos comienza tres meses antes del embarazo y continua en el primer trimestre del mismo, el feto puede no presentar riesgos importantes, pero, como se ha comentado anteriormente, los estudios no son concluyentes, por lo que es necesario seguir investigando.¹⁵

CAUSAS DE OSTEOPOROSIS

➤ Esteroides sexuales

Como se ha comentado anteriormente, los niveles de esteroides sexuales disminuyen con el envejecimiento. Se ha visto que los estrógenos juegan el papel más importante en la fisiología ósea, tanto en hombres como en mujeres. Según estudios realizados en humanos, los niveles de estradiol biodisponible en suero (también llamado 17β -estradiol o E2) en personas mayores parecen tener un nivel umbral de pérdida de masa ósea de 11pg/mL, debajo de este nivel se asocia la pérdida de masa ósea con el estradiol. En mujeres postmenopáusicas, la pérdida de hueso trabecular se produce cuando los niveles de estradiol disponibles en suero son inferiores al nivel umbral, mientras que la pérdida de hueso cortical se da cuando el nivel de estradiol se encuentra por debajo de 3pg/mL en suero.¹⁶

Cabe destacar, por un lado, la relación existente entre los esteroides sexuales, como los estrógenos, que son capaces de unirse a los receptores androgénicos (ARs) y por otro lado, que los andrógenos son capaces de convertirse en estrógeno. La conversión de andrógenos en estrógenos se produce a través de una reacción mediada por el enzima aromatasa (muy conservada en vertebrados, en humanos es codificada por el gen CYP19). Este enzima es el encargado de convertir la androstenediona, testosterona y la 16α -hidroxitestosterona en estrona (también conocida como E1), estradiol y estriol (conocido también como E3), respectivamente, a este proceso se lo denomina “androestrogenesis”. La androestrogenesis se desarrolla en tres pasos: en los dos primeros pasos se producen hidroxilaciones en el C19 (lo que genera dos intermedios estables: 9-hidroxi y 19-oxo) y en el último paso consiste en la eliminación del C19 formando ácido fórmico y en la aromatización del anillo A del esteroide.¹

Hasta el momento se han identificado receptores de estrógenos (de las dos isoformas: α y β) en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos; mientras que receptores androgénicos se han identificado en osteoblastos y osteocitos.¹

Los estrógenos, además de afectar directamente a las células óseas, afectan a la patología de la osteoporosis al aumentar los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) y calcitriol ($1,25(\text{OH})_2$ - vitamina D3), que influyen de manera positiva a la absorción intestinal del calcio y a su reabsorción en el túbulo renal.¹

➤ Hormona paratiroidea (PTH)

La hormona paratiroidea es producida por la glándula paratiroidea y tiene varias funciones importantes en el organismo, entre ellas: es un agente de resorción ósea (regula la actividad y número de osteoclastos), regula la homeostasis del calcio en sangre ya que interviene en procesos en diferentes órganos (riñón, huesos e intestino), por ejemplo, la PTH activa la vitamina D promoviendo la absorción del calcio exógeno en el tracto gastrointestinal en situaciones de hipocalcemia.¹

La PTH actúa con un mayor impacto en el hueso cortical (por ejemplo, en el caso de hiperparatiroidismo), ya que durante la fase rápida de pérdida de hueso en mujeres

postmenopáusicas temprana, la pérdida de hueso cortical es más lenta que la del hueso trabecular al bajar levemente los niveles de PTH; mientras que durante la fase lenta de pérdida de hueso en mujeres postmenopáusicas tardía, la pérdida de hueso cortical se hace más prominente ya que los niveles de PTH incrementan de manera gradual. Se ha visto que los niveles de secreción de PTH son inversamente proporcionales con los niveles de calcio en sangre. El calcio puede reducir la tasa de resorción ósea a través de la supresión de la secreción de PTH, además altos niveles de calcio inducen la producción de calcitonina que reducirá la tasa de resorción ósea, que acabara inhibiendo la actividad normal de los osteoclastos. Se ha visto que los suplementos de calcio son más beneficiosos durante la fase lenta de la pérdida del hueso debido al efecto de supresión por parte de la PTH, que aumenta su concentración en sangre con la edad. Cabe remarcar que PTH y calcitriol regulan de manera positiva el factor de transcripción FGF23.¹

➤ Factores de crecimiento

Al igual que los esteroides sexuales, la actividad de un gran grupo de factores de crecimiento se ve afectada por el envejecimiento. Por ejemplo, se sabe que la frecuencia de producción de la hormona del crecimiento (GH) secretada por la hipófisis disminuye. La hormona del crecimiento incrementa la formación de los huesos al interactuar con los receptores de GH presentes en los osteoblastos. Así mismo, GH reduce los niveles de IGF-1 secretados por el hígado; IGF-2 también disminuye su producción de una manera más lenta, sin embargo su síntesis hepática no está regulada por GH. Las IGFs incrementan la proliferación de osteoblastos, colágeno tipo I y regula las tasas de aposición de la matriz ósea, mientras que por otro lado disminuye la síntesis de colagenasa-3 expresada por los osteoblastos. En resumen, la disminución de la producción esquelética sistémica y local de IGFs estaría relacionada con un bajo tasa de formación ósea.¹⁶

Se ha visto que proteínas de unión a factores de crecimiento podrían regular la fisiología ósea; sus niveles en suero se correlacionan con el nivel de marcadores de resorción ósea independientes, como pueden ser la edad, la masa corporal y las hormonas sexuales.¹⁶

La vía de señalización de las Wnt/ β -cateninas es otra vía de señalización osteotrófica importante que afecta varias facetas del metabolismo de los huesos (como la diferenciación de osteoblastos, desarrollo de los huesos, etc.). Otros factores osteotróficos son algunos miembros de la superfamilia de los FGF- β (como FGF- β y BMPs), HGF y FGF.¹

Los TGF- β son producidos por osteoblastos, precursores de osteoblastos y células B. Éstos disminuyen la actividad de osteoclastos maduros, e inducen la apoptosis de osteoclastos, osteoblastogénesis, la producción de OPG por osteoblastos, la producción del factor de transcripción Foxp3 por las células Th17 y la señalización de los receptores de estrógenos (ER α).¹ Algunos estudios indican que los TGF- β podrían inducir osteoclastos a partir de sus células precursoras.¹⁷

Los HGF y sus receptores c-Met son producidos por osteoblastos y osteoclastos. Éstos disminuyen la resorción del hueso e inducen: la proliferación de osteoblastos,

osteoblastogénesis junto con la vitamina D, la migración quimiotáctica de los osteoclastos, la producción del receptor de la vitamina D (VDR) por MSC humanas y la producción de BMP-2 por los osteoblastos. Algunos estudios han revelado que HGF podría regular negativamente a los osteoblastos e inhibir la formación de los mismos.^{16,18}

FGF23 también es un factor clave en la regulación de la fisiología ósea. Se trata de una proteína de 32 kDa expresada por osteocitos. FGF23 se une, con la ayuda de Klotho (un correceptor), a su receptor putativo; Klotho convierte a los receptores FGF canónicos (FGF23-IIIc) a receptores FGF23 específicos.¹⁹ FGF23 influye en la fisiología ósea de la siguiente manera: disminuyendo la expresión de los cotransportadores (Na/Pi-IIa y Na/Pi-IIc) de sodio/potasio en los riñones, lo que conduce a una disminución en la reabsorción del fosfato renal; también el FGF23 disminuye la regulación de hidroxilasa 1 α (conocida también como CYP27B1) que lleva a una reducción de calcitriol, lo que lleva a una baja expresión de Na/Pi-IIb en el intestino, disminuyendo la absorción de fosfatos y lleva a la hipofosfatemia; por otro lado, FGF23 baja la secreción de PTH por parte de la glándula paratiroidea acompañado por una mayor regulación de Klotho, y se encuentra asociado a la calcificación vascular y al deterioro de la función vascular.¹

La regulación de FGF23 negativa es llevada a cabo por DMP1 y PHEX, mientras que la regulación positiva está a cargo de MEPE, además de PTH y calcitriol, estas regulaciones son de vital importancia para la regulación de los niveles de fosfato.¹⁹

➤ Glucocorticoides

Los glucocorticoides juegan un papel muy importante en la patología de la osteoporosis debido a la relación entre linfocitos (B y T) y células óseas y al efecto directo en éstas células a través de la interacción con sus receptores de glucocorticoides (GR) y el receptores de mineralocorticoides (MR). Tanto osteoblastos como osteoclastos expresan MRs, mientras que la isoforma del GR- α transcripcionalmente activo sólo se ha encontrado en osteoblastos y la isoforma GR- β inhibitoria se encuentra en los osteoclastos mayoritariamente. De manera general, los glucocorticoides tienen un efecto negativo sobre la fisiología ósea ya que promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos a través de la vía de las caspasas, reducen la diferenciación de osteoblastos, promueven la diferenciación de osteoclastos (incrementando la expresión de RANKL y el factor estimulante de colonias 1 (CSF1) y disminuye la expresión de OPG en las células osteoblásticas; también altera la expresión de N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina), promueve la actividad osteoclástica debido a la disminución de la expresión de PG mediante la supresión de la vía de las ciclooxigenasas (COX), suprime la formación de la matriz ósea incrementando la expresión del enzima colagenasa-3 que genera una disminución en la expresión de la integrina β -1 y colágeno tipo I, suprime el efecto de factores osteotróficos como los esteroides sexuales, IGFs, Wnts, HGFs, PGs y GHs, y en última instancia disminuye la absorción de calcio en huesos e intestino a la vez que aumenta la excreción renal de calcio y fosfato debido a la disminución de la reabsorción tubular renal.¹

➤ **Nutrición**

El suministro adecuado de nutrientes en el organismo es de vital importancia para el buen funcionamiento del metabolismo, es por esto que a continuación se detallarán los nutrientes esenciales desde la perspectiva de la fisiología ósea, que se pueden dividir en dos grupos: nutrientes principales (que afectan de manera directa a la salud ósea, como los que se encuentran en la **tabla 1**) y otros nutrientes (importantes para el mantenimiento de la calidad del hueso, entre ellos se pueden destacar las metaloenzimas (para la síntesis de colágeno), proteínas que forman la estructura del hueso y cofactores o moduladores del metabolismo óseo).¹

Tabla 1. Resumen de nutrientes implicados en la salud ósea (tabla extraída del artículo “Osteoporosis: from osteoscience to neuroscience and beyond”)¹

Nutriente	Ingestas dietéticas de referencia	Función
Proteínas	1.0-1.5 g/Kg·Peso Corporal	Funciones estructurales, metabólica y de señalización en la fisiología del hueso.
Calcio	1000-1200 mg/día	Formación de hueso mineral. Afecta a los niveles de PTH.
Fósforo	580-700 mg/día	Formación de hueso mineral. Afecta a los niveles de PTH.
Magnesio	320-420 mg/día	Aumenta calidad del hueso, disminuye tamaño de cristales de hidroxiapatita.
Fluoruro	3-4 mg/día	Aumenta el reclutamiento de osteoclastos al inhibir su actividad de fosfatasa ácida. Formación de cristales de fluorapatita a través de la sustitución del grupo hidroxilo.
Vitamina D	400-600 mg/día o >1000 IU/día si no hay luz solar	Precursor del calcitriol. Incrementa la eficiencia del transporte intestinal de calcio.

De entre todos los nutrientes cabe destacar la relevancia del calcio y la vitamina D ya que juegan un papel importante al influir en el riesgo de osteoporosis²⁰:

- **Calcio:** se deposita en la matriz ósea en forma de cristales de hidroxiapatita proporcionando la dureza característica al hueso. El calcio exógeno puede provenir de alimentos lácteos y no lácteos; sin embargo su valor biológico no es el mismo ya que la biodisponibilidad del calcio de origen láctico es mucho mayor que el que proviene de fuentes no lácteas.

Según un estudio realizado en la India, dietas ricas en fitatos (inhibidores en la absorción de nutrientes como calcio o zinc) pueden dificultar la absorción de calcio exógeno, de esta manera se podría llegar a retrasar la reabsorción ósea, provocando una DMO baja y aumentando el riesgo a sufrir osteoporosis.²⁰

- Vitamina D: se sintetiza en la piel humana después de una exposición a la luz solar, una baja concentración de vitamina D conlleva a una absorción de calcio intestinal ineficaz, lo que afectará a la mineralización de los huesos.²⁰

➤ Actividad física

La actividad física juega un papel importante en la osteohipertrofia, es decir, la falta de ejercicio podría afectar a la fisiología ósea debido a una alteración en la relación resorción ósea/formación ósea.¹

Estudios recientes sugieren que la pérdida de masa muscular asociada con la edad podría ser el factor principal causante de la pérdida ósea asociada a la edad (por la disminución asociada a la edad de la carga muscular en el esqueleto); por esto se ha sugerido que la osteoporosis podría estar relacionada con la sarcopenia.¹⁶

A nivel molecular, se ha visto que además de estar alterada la vía Wnt/ β -catenina regulada por el receptor Sclerostin (también conocida como SOST)-LRP5/6, la descarga esquelética lleva a una reducción de la expresión de integrinas, lo que conduce a un aumento de resistencia a las acciones anabólicas inducidas por IGF-1 en el hueso.¹ Se ha comprobado que el ejercicio de soporte de peso ayuda a mejorar y a mantener la fuerza muscular y ósea.²⁰

➤ Causas genéticas

Como se ha comentado anteriormente, estudios recientes han demostrado que la osteoporosis podría tratarse de una enfermedad controlada genéticamente. Cabe destacar que, a pesar de los numerosos estudios y avances que se han realizado en el campo de la osteoporosis, todavía no están claros los genes susceptibles a la enfermedad ni los mecanismos moleculares responsables de la misma. La identificación de genes susceptibles a osteoporosis produciría un gran impacto, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; es por esto que, gracias a los grandes avances tecnológicos, se han desarrollado estudios de asociación del genoma a gran escala (GWAS; siglas del inglés: genome-wide association studies), y se han descubierto SNPs asociados a enfermedades complejas como la osteoporosis en poblaciones caucásicas y asiáticas.⁴

También se ha visto que factores epigenéticos podrían influir en la remodelación ósea y que micro-RNAs (miRNAs), como miR-21, miR23a, miR-24, miR-100 y miR-125b, estarían elevados en pacientes con fracturas óseas (por tanto, son posibles candidatos a convertirse en biomarcadores y predictores de riesgo de fracturas en un futuro).²¹

A continuación se detallarán algunos de los genes implicados en el desarrollo de la osteoporosis:

- ✚ **Gen del receptor de la vitamina D (VDR):** fue uno de los primeros genes en ser propuesto como un locus importante para el control de la osteoporosis, en el año 1994 se encontró un SNP en el intrón 8 de este gen y se observó que este SNP estaba relacionado con la DMO baja. El VDR codifica para un receptor de una hormona nuclear y tiene un papel clave en la regulación de la homeostasis del calcio al unirse al ligando $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, incrementando de esta manera la reabsorción del calcio. También se ha visto que en el gen *VDR* existen varios polimorfismos que darán variaciones diferentes en la densidad mineral ósea y, por tanto, en las fracturas.^{4,22}
- ✚ **Genes que codifican para los receptores de estrógenos:** como se ha comentado anteriormente, los bajos niveles de estrógenos en mujeres postmenopáusicas es el principal factor de riesgo de osteoporosis. Existen dos tipos de receptores de estrógenos: ER α y ER β , y son codificados por genes diferentes en mamíferos: *ESR1* y *ESR2*, respectivamente. Se han encontrado varios polimorfismos en el gen *ESR1*, detectados por el enzima PvuII endonucleasa; así mismo, se ha visto que existe una correlación entre una DMO más baja y un número variable de repeticiones en tándem de TA (VNTR; siglas del inglés *Variable Number Tandem Repetition*) en el promotor del gen *ESR1*; también se ha visto que existe una correlación entre la DMO y el SNP rs2234693 (IVS1 – 397T > C) del gen *ESR1*. Otros estudios han revelado que el VNTR de TA que se encuentra en la zona del promotor del gen *ESR1*, el SNP IVS1 – 397T > C y el SNP IVS1 – 351A > G (rs9340799) tienen un papel fundamental en la DMO. Tanto el SNP rs2234693 como el rs9340799 presentan un desequilibrio de ligamiento, aunque se ha visto que el desequilibrio no es completo al realizar estudios con los alelos de los SNPs. Por otro lado, se ha visto que la transición del SNP IVS1 – 397T > C asociada a la pérdida del sitio PvuII (alelo P) lleva a un posible sitio de unión para el factor de transcripción *myb*, que *in vitro* han mostrado cambio en la transcripción, lo que parece indicar que la presencia del alelo P podría amplificar la transcripción del gen *ESR1*.⁴
- ✚ **Gen *LRP5* (receptor de lipoproteínas de baja densidad 5) humano:** los *LRP5* actúan como co-receptores de Wnt en la vía de señalización Wnt/ β -catenina (que se explicará más adelante, ver *figura 3A*), ayudando en la regulación de la densidad ósea. La inactivación de este receptor disminuye la masa ósea y causa el llamado “síndrome de la osteoporosis-pseudoglioma”, ya que la inactivación de *LRP5* provoca un trastorno autosómico recesivo (ver *figura 3B*); mientras que, por otro lado, una activación de mutaciones en el gen *LRP5* provocan trastornos autosómicos dominantes, produciendo un incremento de la masa ósea (ver *figura 3C*). Estos estudios sugieren que *LRP5* podría controlar el metabolismo óseo en seres humanos (*in vivo*). Se ha visto que un SNP ubicado en el intrón 17 del gen *LRP5* afecta a la DMO, y que el IVS17 – 1677C > A y el SNP A1330V (donde el alelo C codifica para Ala y el alelo T codifica para Val, se encuentra asociado a fracturas vertebrales y a la reducción de la DMO: presentan un fuerte desequilibrio de ligamiento. Cabe destacar que, además del SNP A1330V, existen dos variantes no sinónimas, llamadas SNPs Q89R y V667M, asociadas al metabolismo óseo; Q89R se encuentra asociado a fracturas de cuello femoral en hombres asiáticos y

mujeres menopáusicas chinas, mientras que V667M se encuentra asociado con la pérdida de DMO y fracturas vertebrales.^{4,23}

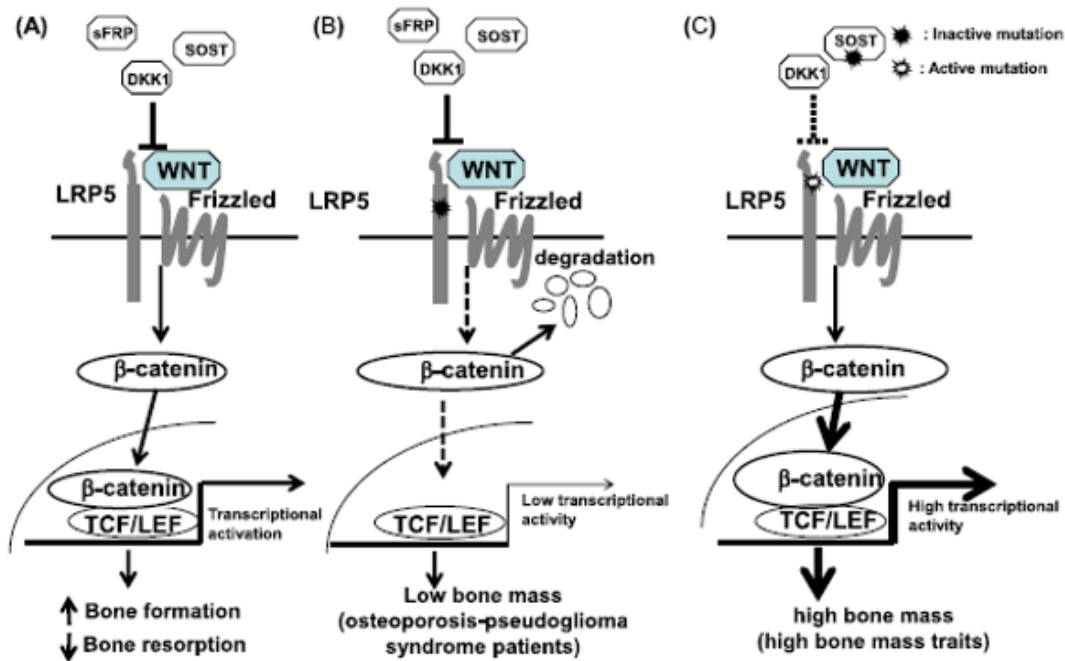


Figura 3. Vía de señalización canónica de Wnt en el metabolismo óseo.⁴

Gracias a estudios de asociación del genoma a gran escala (SWAG), se han podido identificar toda una serie de genes que podrían estar implicados en la vía de señalización Wnt/β-catenina, como por ejemplo: SOST (esclerostina), LRP4, LRP5, WNT4, WNT5B, WNT16, DKK1 (dickkopf1), sFRP4, entre otros, como se observa en la figura 1.⁴

Como se ha comentado anteriormente, los estudios de asociación del genoma a gran escala (SWAG) han encontrado más de 66 loci que influyen en la densidad mineral ósea. Muchos de estos loci se encuentran implicados en varias vías biológicas claves en el desarrollo del esqueleto (como la diferenciación de las células madre mesenquimáticas (MSC), osificación, diferenciación de osteoclastos, en las vías de señalización Wnt y FGFβ, la vía RANK/RANKL/OPG, entre otros).⁵

A continuación se detallarán dos vías claves para la salud ósea:

➤ Vía de señalización Wnt

Esta vía es de vital importancia en procesos como la diferenciación y proliferación de las células óseas. Las Wnts son glicoproteínas que se unen a receptores de membrana llamados Frizzled o a receptores complejos, como los LRP5 o 6 (receptores de lipoproteínas de baja densidad) iniciando una cascada de señalización que tendrá como resultado la estabilización de β-catenina y su posterior transferencia al núcleo. Una vez en el núcleo, la β-catenina se une al factor de transcripción TCF/LEF (siglas del inglés: T cell factor/lymphoid enhancer factor), lo que conduce a la activación de la transcripción de genes claves implicados en la osteoporosis, entre otros. Las moléculas implicadas en

el metabolismo óseo presentes en la vía de señalización de Wnt se pueden observar en la *figura 4*.⁵

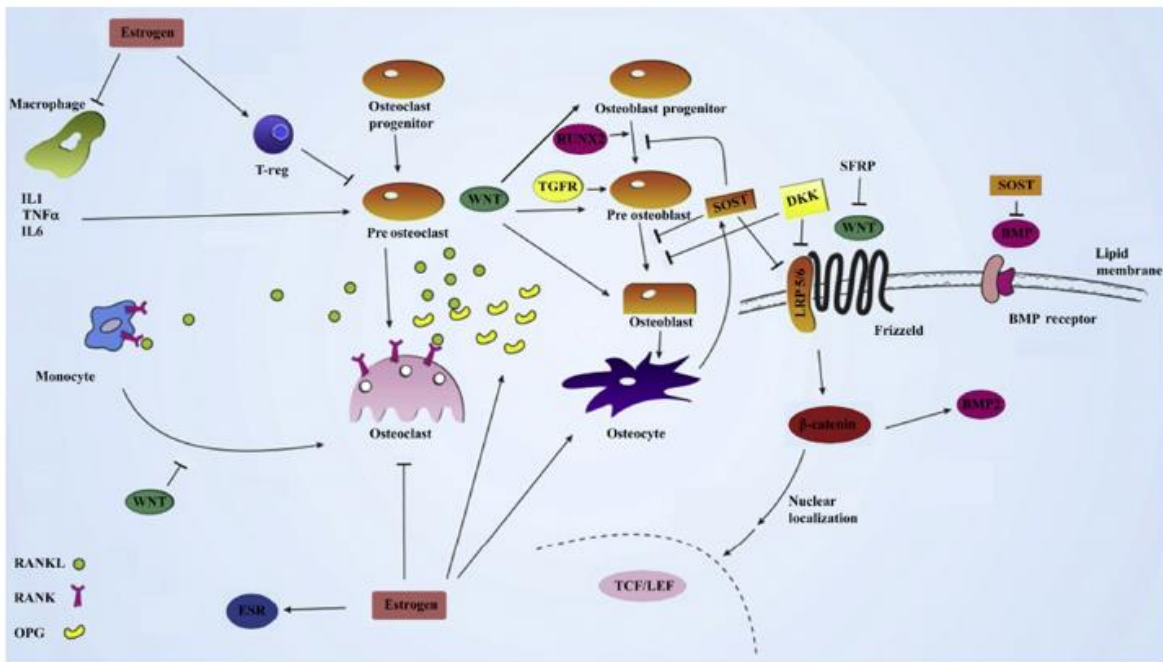


Figura 4. Componentes de la vía Wnt relacionadas con la formación y resorción ósea.⁵

Como se ha comentado anteriormente, LRP5 participa en el metabolismo óseo incrementando la formación de hueso al interactuar con su ligando, y se ha visto que la inactivación de LRP5 (por mutación) desencadena una pérdida de masa ósea e incrementa las fracturas, mientras que mutaciones activadoras en LRP5 (que causan una sobreexpresión) y la inhibición de SOST provocarían síndromes en los que los niveles de masa ósea estarían incrementados. La proteína SOST inhibe la formación de hueso y actúa como antagonista del receptor LRP5/6. Otra LRP, en este caso la LRP4 también conocida como MEGF7 (factor de crecimiento epidérmico múltiple 7), interactúa con LRP5 y se ha visto que es un regulador clave de la masa ósea y en la regulación de la estructura de la cadera al interactuar con SOST.²⁴

Otra proteína reguladora que inhibe la señalización de Wnt es la proteína Dickkopf1 (DKK1). DKK1 inhibe la vía de señalización Wnt al interactuar con los receptores LRP5/6. En experimentos con ratones con *Dkk1* mutada se ha visto un aumento de la masa ósea, mientras que en ratones donde *Dkk1* se sobreexpresaba se observó una osteopenia grave así como una formación de hueso reducida. Los niveles séricos de DKK1 están inversamente relacionados con la densidad ósea lumbar y femoral.⁵

El gen del factor potenciador de miocitos 2C (MEF2C; siglas del inglés Myocyte Enhancer Factor 2C) codifica para un factor de transcripción importante implicado en el control del desarrollo óseo a través de la vía de señalización Wnt.⁵ Estudios han revelado que una sobreexpresión de *MEF2C* conduce a hipertrófia en los condrocitos y al enanismo, mientras que estudios con ratones knockout para este gen es letal. MEF2C juega un papel clave también en la regulación de la expresión de SOST.⁵

Otro gen importante es el *APC* (siglas del inglés: adenomatous polyposis coli; codifica para una proteína supresora de tumores), su función en esta vía es retener las β -cateninas al formar un ensamblaje proteico y regula negativamente la vía de señalización de Wnt, evitando la transcripción. Es por esto que, la pérdida de función por una mutación en *Apc* en ratas induce un aumento en la densidad ósea del fémur distal.⁵ Por otro lado, en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (FAP) que presentan una mutación en el gen *APC*, muestran una DMO mayor que pacientes controles tanto por edad como por sexo.^{5,25}

El gen del receptor acoplado a proteínas G 177 (*GPR177*, conocido también como Wntless (*WLS*)), es imprescindible para la expresión de proteínas Wnt. *GPR177* expresa *WNT3A* en la superficie celular en células humanas del riñón embrionario. PTH, como se ha comentado anteriormente, es la hormona por excelencia en la regulación de la homeostasis de calcio y fosfatos durante la remodelación ósea. La PTH se une a receptores acoplados a proteínas G presentes en las membranas de los osteoblastos.⁵

Por último cabe destacar el papel de la catenina $\beta 1$ (*CTNN β 1*), que es un proteína importante para el desarrollo de la vía de señalización Wnt, se trata de una subunidad del complejo de proteínas de la cadherina. La *CTNN β 1* tiene un papel dual, por un lado está implicada en la adhesión célula-célula y por otro es importante en la transcripción génica. La acumulación nuclear de *CTNN β 1*, en presencia de ligando (Wnt), lleva a la activación de genes de respuesta a Wnt. Se ha visto que *CTNN β 1* actúa en la regulación de la osteoprotegerina (OPG). La OPG es el factor inhibitorio más importante de osteoclastogénesis, por tanto, su expresión disminuye el proceso de resorción ósea. La supresión en osteoblastos del gen *CTNN β 1* lleva a una osteopenia, sin embargo, con su estabilización se ha observado una masa ósea alta, hecho que demuestra el papel clave de este gen en la regulación de la DMO.⁵

➤ Vía RANK/RANKL/OPG

El activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL) es un factor soluble secretado tanto por osteoblastos como por osteocitos y es clave para un buen funcionamiento del metabolismo óseo. Cuando el ligando RANKL interacciona con el receptor RANK (TNFRSF11A), presente en la membrana de las células precursoras osteoclastos, se activa la vía de migración y diferenciación de las células osteoclásticas. OPG (sintetizado por osteoblastos y osteocitos) regulará este proceso, ya que puede actuar como receptor para RANKL, evitando la interacción entre RANKL y RANK, deteniendo el ciclo de resorción ósea.⁵

Se ha visto que la vía RANK/RANKL/OPG interactúa con moléculas del sistema inmunitario, como la interleucina 6 (IL6, citoquina pro- y anti-inflamatoria en la respuesta inmune) que desempeña un papel importante en la pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas. La expresión de RANKL podría estar regulada por IL6. Después de la menopausia, la caída de los niveles de estradiol lleva a un aumento de citoquinas pro-inflamatorias, como IL6, incrementando el grado de pérdida de DMO.⁵

DIAGNÓSTICO

Existen varias pruebas diagnósticas utilizadas para monitorizar el tratamiento de la osteoporosis en la práctica clínica, entre ellas, las más utilizadas son la absorciometría dual de rayos X (DXA, mencionada anteriormente) y los marcadores de recambio óseo (BTMs, siglas del inglés 'Bone Turnover Markers'). Otros métodos son: ultrasonidos y tomografías computarizadas cuantitativas.²⁶

❖ Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

Se trata de la técnica más recomendada para el diagnóstico de osteoporosis, ya que puede predecir riesgo de fractura, puede indicar el tratamiento o monitorizar su efecto. Se basa en la cuantificación de la densidad mineral ósea axial (columna vertebral y cadera), a través de la medición de la transmisión de un haz de fotones de rayos X que poseen dos picos de energía en el cuerpo del paciente, lo que permite evaluar el contenido en calcio del hueso. Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas se demostró que la DMO y el riesgo de fracturas estaban relacionados, definiendo, de esta manera, a la osteoporosis como un valor de puntuación de T (*T-score*) de -2.5, como se ha comentado anteriormente.²⁷

❖ Marcadores de recambio óseo (BMTs)

Como se ha comentado anteriormente, la matriz del hueso está formada por un alto contenido de colágeno tipo I que, en el proceso de degradación extracelular liberaran péptidos de los extremos aminos y carboxiterminales al torrente sanguíneo. Los marcadores de recambio óseo son capaces de medir estos productos en procesos de formación o degradación de la matriz ósea. La determinación de estos BMTs se realiza a través de muestras de sangre u orina. Existen dos tipos de marcadores óseos.²⁸

- Marcadores de formación: miden la actividad osteoblástica, es decir, la actividad formadora de hueso. Existen varios marcadores:
 - Fosfatasa alcalina: es secretada por varios tejidos (hígado, hueso, placenta), las isoformas más frecuentes son las hepáticas y óseas (90%). La isoforma ósea no presenta variaciones entre sexos y no se encuentra influenciada por el ritmo circadiano, lo que la convierte en un marcador sencillo, a pesar de que posee una sensibilidad y especificidad baja en alteraciones metabólicas óseas.²⁸
 - Osteocalcina: se trata de la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Es una proteína específica del hueso y en situaciones de recambio óseo acelerado, su vida media disminuye y es eliminada por orina.²⁸
 - Péptidos de extensión del protocógeno I: a pesar de ser el principal producto de síntesis del osteoblasto, al estar sintetizado por otros tejidos hace que los péptidos amino y carboxiterminales no sean adecuados para el estudio de la osteoporosis.²⁸

- **Marcadores de resorción:** miden la actividad de osteoclastos. Los marcadores más utilizados son:
 - Piridinolinas (Pir) y deoxipiridinolina (Dpir): enlazan moléculas de colágeno en la matriz ósea a través de enlaces covalentes, por lo que se forman fibrillas. Las Dpir son específicas del hueso, no se absorben por vía intestinal, por lo que son buenas indicadoras de cambios en el tejido óseo (se elevan en menopausia y descienden con tratamientos de estrógenos y bisfosfanatos).²⁸
 - ICTP (Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I), β -CTX (β -CrossLaps) y NTX (Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I): péptidos liberados durante el proceso de resorción ósea. β -CTX y NTX son considerados como los marcadores de resorción de mayor utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico de osteoporosis.²⁸
- **Otros marcadores:** la catepsina K ha sido sugerida como marcador bioquímico, ya que degrada el colágeno, por lo que su nivel en suero reflejaría el número de osteoclastos. Sin embargo, todavía está en fase de estudio.²⁸

❖ Ultrasonido

El ultrasonido cuantitativo se basa en medir la velocidad del sonido y a atenuación de ultrasonidos en huesos esqueléticos periféricos. Sin embargo, todavía no se ha demostrado que los parámetros obtenidos por esta prueba sean clínicamente útiles para el seguimiento de la enfermedad.²⁶

❖ Tomografías computarizadas cuantitativas (QCT)

Esta técnica se basa en medir el volumen de DMO en huesos trabeculares y corticales, sin embargo se trata de una herramienta poco recomendada, ya que su coste económico es muy elevado y expone al paciente a una radiación iónica mayor que DXA.²⁶

❖ Biopsia del tejido óseo

Este tipo de técnica sólo se realiza cuando existen indicios de tumores, es una técnica muy invasiva en la que se extrae una muestra del tejido.²⁶

TRATAMIENTO

Como se ha comentado, la osteoporosis es una enfermedad de prevalencia creciente en hombres y mujeres, ya que la esperanza de vida ha aumentado. Por tanto, los dos objetivos que se tienen en cuenta a la hora de tratar esta enfermedad son: lograr una disminución de las fracturas a largo plazo (tratamientos anti-fracturas) y seguridad. Las fracturas se pueden prevenir o tratar con fármacos que, en ocasiones, pueden presentar funciones anti-remodelación ósea, por ejemplo. Los tratamientos anti-resorción (cuya función es disminuir el recambio óseo) incluyen: moduladores selectivos de receptores estrógenos (SERM, siglas del inglés: 'Selective estrogen receptor modulators'), bisfosfonatos (BP) y el anticuerpo monoclonal humano para el activador ligando del NF- κ B (RANKL) llamado denosumab (DMab). Por otro lado, se encuentran los agentes anabólicos, como péptidos de la hormona paratiroidea, que aumenta el recambio óseo (afecta mayoritariamente a la formación del hueso en la resorción ósea). Por último, se encuentra el ranelato de estroncio (SR), que es un compuesto que posee un doble mecanismo de acción: estimula la formación de tejido óseo y disminuye la resorción ósea.²⁹

➤ Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs)

Los SERMs son moléculas no hormonales que poseen la propiedad de unirse a receptores de estrógenos presentes en diferentes tejidos, es decir, son agonistas de estrógenos en el tejido óseo, hígado, útero, etc. También se caracterizan por su capacidad de provocar una acción antagonista al estrógeno en tejidos como el mamario.²⁹

Un ejemplo de este tipo de fármacos es el raloxifeno (RLX), que se suministra a una dosis de 60-120 mg/día. Estudios realizados con este fármaco han revelado que los marcadores bioquímicos de remodelación ósea (BTMs) como la fosfatasa alcalina específica del hueso, osteocalcina y telopéptido C-terminal de colágeno tipo I disminuyen significativamente en comparación con los valores basales; así mismo, se observó un aumento significativo en la DMO de la cadera.²⁹

➤ Bisfosfonatos (BP)

Los bisfosfonatos son moléculas estables análogas al pirofosfato inorgánico y posee una alta afinidad por la hidroxiapatita. Esta afinidad por la hidroxiapatita permite lograr altas concentraciones en el interior del hueso, donde ejercerá su efecto farmacológico: actúa a nivel de remodelación ósea.³⁰

Existen bisfosfonatos de primera, segunda y tercera generación. Los de primera generación no contienen nitrógeno (como el clondronato, etidronato y tiludronato) y no se utilizan para el tratamiento de osteoporosis. Mientras que los bisfosfonatos de segunda y tercera generación, como el alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato, poseen en sus cadenas laterales átomos de nitrógeno, lo que les permite adherirse de una manera más firme a la hidroxiapatita.³⁰

A continuación se expondrán una serie de detalles de los bisfosfanatos de segunda y tercera generación:

- Alendronato: fue el primer bisfosfanato con nitrógeno aprobado por la FDA en Estados Unidos. Un ensayo realizado con 2017 mujeres postmenopáusicas con baja DMO del cuello femoral, llamado 'Fracture Intervention Trial' (FIT), demostró que el tratamiento con alendronato reduce las fracturas en un 47% y las fracturas de cadera en un 51% en comparación con el placebo.³⁰
- Risedronato: se suministra por vía oral y estimula el aumento de la DMO, disminuyendo el riesgo de fracturas. Un ensayo llevado a cabo en América del Norte en 2458 mujeres postmenopáusicas menores de 85 años ha demostrado que un tratamiento de 3 años con risedronato suministrado una vez por día, reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 41% y fracturas no vertebrales en un 39%.³⁰
- Ibandronato: se puede suministrar tanto de manera oral como intravenosa, disminuye el riesgo de fracturas vertebrales.³⁰
- Zoledronato: se trata del bisfosfato más utilizado en USA por vía intravenosa para el tratamiento de osteoporosis. Se ha visto en un ensayo realizado con alrededor de 3900 mujeres postmenopáusicas que este fármaco disminuye el riesgo de fracturas vertebrales un 70%, un 41% de fracturas de cadera y un 25% en fracturas no vertebrales, en comparación con el placebo.³⁰

➤ Denosumab (DMab)

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que tiene una alta especificidad y afinidad con RANKL, al que se une e inhibe. Como se ha comentado anteriormente, RANKL es esencial para la activación de RANK, presente en la superficie de los osteoclastos, y actúa en la vía RANK/RANKL/OPG. RANKL al unirse a RANK promueven la diferenciación y supervivencia de osteoclastos y sus precursores (que actúan durante la remodelación ósea, favoreciendo la pérdida de masa ósea, lo que induce fracturas). OPG, por otro lado, es el antagonista de RANKL, de manera que un desequilibrio RANKL/OPG deriva en osteoporosis. Por tanto, DMab impide la formación de osteoclastos, manteniendo, de esta manera, unos niveles de DMO normales.³⁰

➤ Péptidos de la hormona paratiroidea

Entre los péptidos de la PTH se encuentra la teriparatida (TPD) y Preotact, estos fármacos se administran por inyección subcutánea en dosis diarias de 20 y 100µg, respectivamente. Sus efectos en el hueso son de carácter anabólico: aumentan la formación ósea y la DMO en la columna vertebral.³¹

Se ha demostrado que la TPD puede reducir fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas, después de un tratamiento de 21 meses. Por otro lado, se ha visto que un tratamiento de 18 meses con Preotact reduce fracturas vertebrales.³¹

Como con el ranelato de estroncio, un tratamiento con estos péptidos pueden producir efectos secundarios similares como: náuseas, dolor de cabeza y mareos; además de las probabilidades de padecer hipercalcemia o hipercalciuria transitoria en tratamientos con Preotact.³¹

➤ Ranelato de estroncio (SR)

El ranelato de estroncio está compuesto por dos átomos de estroncio unidos por una molécula de ácido ranélico. Estudios realizados con este fármaco han demostrado que fortalece los huesos a través de alteraciones en sus propiedades materiales. El uso de este fármaco se asocia a un aumento en la DMO en la columna vertebral y cadera.³¹

Un ensayo realizado con mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, ha demostrado que reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. La dosis de ranelato de estroncio se administra una vez por día y se ha visto que, generalmente, es bien tolerado. Sin embargo, también se ha visto que puede producir efectos secundarios como diarrea, náuseas, dolor de cabeza, existe un pequeño riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica venosa y en raras ocasiones se producen reacciones de hipersensibilidad.³¹

Para concluir el apartado de tratamientos, cabe destacar que se están estudiando nuevas dianas para el tratamiento contra la osteoporosis, como los inhibidores de catepsina K (se ha visto que estos inhibidores provocan una disminución en la resorción ósea, preservando de esta manera el hueso) o terapias anti-esclerostina (la esclerostina es un producto del gen SOST que se une a los receptores LRP5 o LRP6, de tal manera que inhibe la actividad osteoblástica, promoviendo su apoptosis); sin embargo, todavía están en fase de estudio.³²

CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo se ha podido observar que, a pesar de los grandes esfuerzos por intentar dilucidar las claves que llevan a la pérdida de la densidad mineral ósea, todavía queda mucho camino que recorrer, ya que se trata de una enfermedad que afecta a un gran porcentaje de la población mundial, su tasa de mortabilidad es cada vez mayor, tanto en hombres como en mujeres, y el coste que supone en los centros de salud es muy elevado.

Desde mi punto de vista, la prevención de la osteoporosis cobra vital importancia en estos tiempos, ya que con el incremento de la vida media de la población, las probabilidades de padecer esta enfermedad son cada vez mayores. Es por esto que se han de tomar todas las medidas posibles para que los factores modificables de la osteoporosis (nutrición, estilo de vida, actividad física, etc.) contribuyan de manera positiva al tejido óseo durante los primeros 30-35 años de vida, ya que es a esta edad que el hueso comienza a deteriorarse por el envejecimiento.

En cuanto al tratamiento, algunos de los fármacos actuales han logrado un aumento de la DMO, sin embargo al producir efectos secundarios indeseados se han de administrar con cautela y bajo una estricta supervisión. Es por esto que los estudios relacionados con el tratamiento de osteoporosis se encuentran a la orden del día, es necesario encontrar nuevas dianas terapéuticas para proceder a la creación de nuevos fármacos.

REFERENCIAS

1. Kwan, P. Osteoporosis: From osteoscience to neuroscience and beyond. *Mech. Ageing Dev.* **145**, 26–38 (2015).
2. Drever, A. Bone health and osteoporosis. *Pract. Nurse* **38**, 13–22 (2009).
3. Nayak, N. K., Khedkar, C. C., Khedkar, G. D. & Khedkar, C. D. Osteoporosis. *Encycl. Food Heal.* 181–185 (2016). doi:10.1016/B978-0-12-384947-2.00507-9
4. Urano, T. & Inoue, S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **452**, 287–293 (2014).
5. Golchin, M. M., Heidari, L., Hossein Ghaderian, S. M. & Akhavan-Niaki, H. Osteoporosis: A Silent Disease with Complex Genetic Contribution. *J. Genet. Genomics* **43**, 49–61 (2016).
6. Moon, R. J. & Harvey, N. C. Identification of patient profile for treatment. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 767–782 (2014).
7. Derrickson, B. Tortora, G. *Principles of Anatomy and Physiology 13th ed.* Willey 2012 (2012). doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
8. Marieb, E. N., Wilhelm, P. B. & Mallatt, J. Human Anatomy. *Pearson* 784 (2014). doi:10.1016/j.mrgentox.2012.03.010
9. Iñiguez-Ariza, N. M. & Clarke, B. L. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* **82**, 245–255 (2015).
10. Ji, M.-X. & Yu, Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis. Transl. Med.* **1**, 9–13 (2015).
11. Korpi-Steiner, N., Milhorn, D. & Hammett-Stabler, C. Osteoporosis in men. *Clin. Biochem.* **47**, 950–959 (2014).
12. Lorenc, R. S. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcified Tissue International* **70**, 395–397 (2002).
13. Emkey, G. R. & Epstein, S. Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 911–935 (2014).
14. Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A. & Bilezikian, J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International* **18**, 1319–1328 (2007).
15. Marcucci, G. & Brandi, M. L. Rare causes of osteoporosis. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* **12**, 151–156 (2015).
16. Clarke, B. L. & Khosla, S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin N Am* **48**, 483–95 (2010).
17. Boyce, B. F., Rosenberg, E., de Papp, A. E. & Duong, L. T. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *European Journal of Clinical Investigation* **42**, 1332–1341 (2012).
18. Yoshida, S. *et al.* PDGFBB promotes PDGFR??-positive cell migration into artificial

- bone in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **421**, 785–789 (2012).
19. Dallas, S. L., Prideaux, M. & Bonewald, L. F. The osteocyte: An endocrine cell . . . and more. *Endocrine Reviews* **34**, 658–690 (2013).
 20. Khadilkar, A. & Mandlik, R. Epidemiology and treatment of osteoporosis in women: an Indian perspective. *Int. J. Womens. Health* 841 (2015). doi:10.2147/IJWH.S54623
 21. Daroszewska, A. Prevention and treatment of osteoporosis in women: An update. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* **25**, 181–187 (2015).
 22. Gennari, L., Merlotti, D., De Paola, V., Martini, G. & Nuti, R. Update on the pharmacogenetics of the vitamin D receptor and osteoporosis. *Pharmacogenomics* **10**, 417–33 (2009).
 23. Cariaso, M. & Lennon, G. SNPedia: A wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis. *Nucleic Acids Res.* **40**, (2012).
 24. Boudin, E. *et al.* A common LRP4 haplotype is associated with bone mineral density and hip geometry in men-Data from the Odense Androgen Study (OAS). *Bone* **53**, 414–420 (2013).
 25. Miclea, R. L. *et al.* APC mutations are associated with increased bone mineral density in patients with familial adenomatous polyposis. *J. Bone Miner. Res.* **25**, 2624–2632 (2010).
 26. Bruyere, O. & Reginster, J. Y. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 835–841 (2014).
 27. Lorente Ramos, R. M. *et al.* Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología* **54**, 410–423 (2012).
 28. Romero Barco, C. M., Manrique Arija, S. & Rodríguez Pérez, M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol. Clin.* **8**, 149–152 (2012).
 29. Reginster, J. Y. *et al.* Efficacy and safety of currently marketed antiosteoporosis medications. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 809–834 (2014).
 30. Drake, M. T., Clarke, B. L. & Lewiecki, E. M. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin. Ther.* **37**, 1837–1850 (2015).
 31. Compston, J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur. J. Radiol.* **71**, 388–391 (2009).
 32. Makras, P., Delaroudis, S. & Anastasilakis, A. D. Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism.* **64**, 1199–1214 (2015).