
Fisiología y fisiopatología ósea

Physiology and bone physiopathology

J. Lafita

RESUMEN

El tejido óseo es uno de los mayores del organismo, con funciones claras: servir de soporte y protección de las partes blandas, sustento del movimiento con el anclaje de los músculos, reservorio de minerales y almacén interactivo de la médula ósea. Para ejercer todas estas funciones el hueso debe mantener su calidad, concepto en el que se integran tanto su grado de mineralización como la microarquitectura y la capacidad de restaurar las lesiones, aspectos que se recogen en la definición amplia de osteoporosis: "Una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que comportan un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas", si bien desde el punto de vista clínico es necesario centrarnos en la mineralización, aspecto cuantificable, entendiendo como osteoporosis un descenso de la masa ósea mayor de 2,5 desviaciones estándar inferior a la de las pacientes jóvenes sanas. En el artículo se revisan los aspectos fisiopatológicos que influyen en el desarrollo de este frecuente cuadro clínico.

Palabras clave. Fisiopatología ósea. Osteoporosis.

ABSTRACT

The bone tissue is one of the largest of the organism, with clear functions: to serve as a support and protection for the soft parts, as support for movement with the anchorage of the muscles, as mineral reserve and as interactive storage of the bone marrow. To exercise all these functions the bone must maintain its quality, a concept that combines its degree of mineralisation, its microarchitecture and its capacity to repair lesions, aspects that are included in the broad definition of osteoporosis: "A systemic disease of the skeleton, characterised by a low bone mass and a deterioration of the microarchitecture of the bone tissue, which jointly result in an increase in bone fragility and the consequent increase of the risk of fractures", although from the clinical point of view we have to centre our attention on mineralisation, a quantifiable aspect, understanding as osteoporosis a fall in bone mass greater than 2.5 standard deviations below that of young healthy patients. This article reviews the physiopathological aspects that influence the development of this frequent clinical picture.

Key words. Bone physiopathology. Osteoporosis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 3): 7-15.

Servicio de Endocrinología. Centro de Consultas Externas Príncipe de Viana. Pamplona

Correspondencia:
Javier Lafita Tejedor
Endocrinología. Centro de Consultas Externas
Príncipe de Viana
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 42 20 38

OSTEOPOROSIS. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

El tejido óseo constituye uno de los sistemas mayores del organismo, constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Entre sus funciones destacan: servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, así como constituir un gran reservorio de iones como el calcio, que se liberarán de forma controlada, acorde a las necesidades de cada momento, y por último, no por ello menos importante, servir de almacenaje activo de la médula ósea, interactuando con las células precursoras de la hematopoyesis.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida como: arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones y mineralización correctas. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas, con sus importantes costes sanitarios y sociales. En este sentido, las estadísticas publicadas son preocupantes; la probabilidad de que una persona de 50 años desarrolle una fractura de cadera durante su vida es del 14 % para mujeres blancas y del 5 a 6% para varones¹, así como el 25% de las mujeres postmenopáusicas desarrollarán algún tipo de deformidad vertebral². Simplemente estas pinceladas epidemiológicas nos hacen comprender la magnitud del problema, ya que buena parte de estas fracturas se van a seguir de largos períodos de hospitalización, salpicados de complicaciones, disminución de calidad de vida, pérdida de jornadas de trabajo, etc., costes tanto directos como indirectos, que multiplicados por la población de riesgo suponen una cifra ingente. Tampoco es pequeño el coste de los diversos estudios diagnósticos, para seleccionar la población de riesgo, así como los tratamientos ensayados, dada la magnitud de la población susceptible de tratar; por lo que es imprescindible ajustar los parámetros de coste-eficacia y coste-beneficio, para adoptar políticas adecuadas, basadas en la evidencia³. En

este aspecto no debemos olvidar que la salud del hueso refleja tanto la genética como la biografía de cada individuo, por lo que sería recomendable la educación poblacional sobre hábitos saludables desde el punto de vista óseo (alimentación, ejercicio, tóxicos, etc).

La osteoporosis se ha definido como: "una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que comportan un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas"⁴. Esta definición subraya que además de la masa ósea, la estructura del hueso también juega un importante papel patogénico en las fracturas. No obstante, no es sencillo cuantificar estos aspectos, tanto en estudios clínicos como epidemiológicos, por lo que la OMS ha propuesto una definición basada en la densidad mineral ósea, cualidad fácilmente cuantificable, aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos en que la densidad mineral ósea es igual o menor a 2,5 desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna, caderas o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas⁵. Este parámetro corresponde al T-score $\leq 2,5$, en los estudios de densidad mineral ósea. No está claro cómo aplicar este criterio diagnóstico en otros grupos, como pueden ser: niños, varones y distintos grupos étnicos; debido a las claras diferencias que existen entre ellos, tal y como se ha demostrado también en población española, por ejemplo respecto a la influencia del sexo en la densidad mineral ósea⁶.

Los cambios de masa ósea se ha asumido que son secundarios a cambios en el balance entre la resorción y formación óseas, procesos generalmente acoplados, con matizaciones, a lo largo de la vida; así durante la infancia y adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década, tras la cual, habitualmente, la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea.

Los mecanismos patogénicos que se han implicado en el desarrollo de una baja masa ósea son⁷:

1. Fallo en la consecución de un pico de masa ósea óptimo; aspecto, en parte condicionado genéticamente, sobre el que influyen diversos factores ambientales: estilo de vida, dieta, actividad física, etc. durante la etapa de crecimiento esquelético.

2. Incremento en la resorción ósea. Mecanismo implicado en la mayoría de pacientes con osteoporosis; con una regulación compleja, como analizaremos más adelante, en la que influyen citokinas de síntesis local, aspectos hormonales típicos de la edad (déficit de estrógenos, hiperparatiroidismo secundario, etc), cambios en la respuesta al ejercicio, etc.

3. Formación ósea inadecuada, bien por resorción excesiva, que no permite la formación de nuevo hueso, al perderse parte de los elementos en la que ésta se sustenta; bien por alteración de la regulación osteoblástica, por factores locales o sistémicos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONSECUCCIÓN DE UN PICO DE MASA ÓSEA ADECUADO

El tejido óseo, al igual que el resto de tejidos del organismo humano, sufre un proceso de crecimiento y desarrollo, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Éste es un proceso dinámico, en el que están implicados los procesos de modelado (control del crecimiento y morfología del hueso) y remodelado (equilibrio entre resorción y formación). El momento culminante del desarrollo, en el que se llega al máximo de mineralización ósea, parece alcanzarse en la tercera década de la vida; a partir de la cual se constata una pérdida progresiva, que va a ser variable, en dependencia de los hábitos dietéticos, ejercicio, tóxicos, enfermedades, etc. Por ello, desde el punto de vista de la prevención de la osteoporosis, no sólo va a ser importante conseguir que la pendiente de pérdida de densidad ósea sea lo menos pronunciada posible, sino también conseguir la mayor masa ósea factible, en el periodo crítico de crecimiento y desarrollo.

El estudio de las diversas etapas evolutivas en la formación ósea ha recibido gran interés, si bien todavía los resultados de los trabajos realizados son conflictivos, ya que todavía no se ha estandarizado el método ideal de estudio en estas fases. Así la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) está muy influida por los cambios de tamaño del hueso y del tejido circundante⁸, que se ha intentado mejorar utilizando sistemas de corrección⁹. La tomografía axial computarizada permite eliminar algunas de las limitaciones del método anterior¹⁰ y están pendientes de estandarización otros métodos como la Resonancia Magnética Nuclear y Ecografía.

La edad exacta en la que se llega a conseguir el pico de edad ósea, por los estudios realizados con las limitaciones comentadas, parece diferir entre el esqueleto axial y el apendicular, así como entre hombres y mujeres. El esqueleto axial, en mujeres, parece llegar al pico de masa ósea en la segunda década de la vida, poco después del momento de la consecución de la madurez sexual¹¹, sin embargo sigue siendo controvertido si se incrementan las dimensiones transversales en las vértebras de varones, tras haber concluido el crecimiento longitudinal, en la edad adulta¹². En el esqueleto apendicular se aprecian importantes diferencias, con edades del pico de masa ósea, que se ha descrito oscilan desde los 18 a los 35 años¹³.

El tamaño del esqueleto y la densidad mineral ósea son similares en niños y niñas en edad prepuberal, sin embargo entre el comienzo de la adolescencia y la edad adulta la masa esquelética se duplica. La tasa de incremento de altura y remodelado óseo son más intensos en el comienzo de la pubertad, con una ganancia de masa ósea del 25% en los 2 años de mayor velocidad de crecimiento, para declinar progresivamente. El patrón de crecimiento entre niños y niñas difiere claramente; así los niños siguen manteniendo un crecimiento prepuberal unos 2 años más de media que las niñas y el pico de crecimiento puberal dura 4 años en lugar de 3¹⁴. Estas diferencias comportan que los niños culminen esta etapa con un 10% más de altura y un 25% de masa ósea. Tras el pico de velocidad de crecimiento, en ambos

sexos, se llega al 90 % de la talla adulta, con sólo el 57% de la densidad mineral ósea; llegando al 90% aproximadamente a los 18 años¹⁵.

El esqueleto humano está formado por un 85% de hueso cortical y un 15% de hueso esponjoso, siendo este último el más dependiente de los cambios hormonales del periodo puberal, con mediación de hormonas sexuales y posiblemente de hormona de crecimiento (GH) y su mediador el factor de crecimiento insulínico I (IGF-I). El hueso cortical, por ejemplo las diáfisis de los huesos largos, crece en longitud por osificación endocranal de los cartílagos de crecimiento, sin embargo, el mecanismo de crecimiento en grosor viene determinado por aposición subperióstica de nuevo hueso, controlando el grosor del hueso un complejo mecanismo de resorción y aposición de tejido óseo en la superficie endostal. Se ha asumido, generalmente, que el crecimiento de la diáfisis del fémur es dependiente de factores mecánicos de carga, lo que se confirma por la inexistencia de diferencias entre sexos, si se correlaciona con el tamaño corporal; frente a las diferencias encontradas en los casos de osificación endocranal, como los cuerpos vertebrales, en cuya mineralización no parece influir las cargas mecánicas que soporta¹⁶.

Además de las diferencias que hemos comentado en la consecución del pico de masa ósea, según sexos y tipo de hueso, existen unos determinantes que van a influir en las diferencias individuales que se aprecian en los estudios poblacionales¹⁵:

– Genética. En los estudios poblacionales realizados se ha apreciado que las 3/4 partes de la varianza en el pico de masa ósea es atribuible a la genética; convergiendo los datos de estudios madre-hija, hermanas, gemelos, etc. No obstante la herencia de la osteoporosis no sigue un patrón monogénico, sino que se considera una patología poligénica, que procede de la interacción de alelos polimórficos comunes con múltiples factores ambientales¹⁷.

– Etnia. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de fracturas es mucho menor en personas de raza

negra que en los caucásicos; apreciando en estudios mediante tomografía computarizada que la densidad y el tamaño de los huesos es mayor en los primeros, tanto en el esqueleto apendicular como axial¹⁸. Existen datos limitados respecto a otras razas, pero parece que los jóvenes asiáticos e hispanos tienen una masa ósea similar a los caucásicos.

– Ejercicio físico y calcio dietético.

– Situación hormonal. El crecimiento y desarrollo esquelético requieren de una interacción adecuada de diversas hormonas: hormonas sexuales, GH, IGFs y hormonas tiroideas. La existencia de osteopenia en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico confirma la importancia de las hormonas sexuales en la adquisición de masa ósea. El receptor androgénico media los efectos de la testosterona en el hueso, pero su función hormonal suele ejercerse después de su transformación a estrógenos, tras su aromatización, por lo que se puede considerar a los estrógenos como las hormonas sexuales más importantes en el desarrollo esquelético. De hecho, en varones con déficit de aromatasa se aprecia una osteoporosis grave, asociada a un fenotipo que incluye: estatura alta, caracteres sexuales secundarios normales y retraso en el cierre de los cartílagos epifisarios¹⁹. Los niños con déficit de GH presentan un retraso en la mineralización ósea, en parte condicionada por el menor tamaño de sus huesos; el efecto de esta hormona, en su mayor parte está mediada por IGF-I. La función tiroidea también va a ser importante en esta fase de desarrollo, así las niñas con hiperfunción tiroidea presentan una disminución de masa ósea, tanto a nivel de columna lumbar, como en el esqueleto apendicular.

– Estilo de vida. Además de los comentados, otros factores también pueden limitar la adquisición de masa ósea, tales como la vida sedentaria, cada vez más frecuente en adolescentes que están incrementando el tiempo en actividades como ver televisión, uso de ordenadores, videojuegos, etc. También el inicio del tabaquismo a una edad temprana influye en la mineralización ósea, así como el hábito enólico.

REGULACIÓN DE LA RESORCIÓN ÓSEA

El proceso de resorción ósea está controlado por una compleja interacción entre las células osteoblásticas y osteoclásticas (Fig. 1). Las células encargadas de este proceso son los osteoclastos, células multinucleadas que proceden de precursores de la hematopoyesis, de la línea monocito-macrofágica, activadas por las células del estroma, de la línea osteoblástica, que expresan el ligando del activador del receptor de NF κ B (RANKL), el efector paracrino para la activación de osteoclastos buscado durante largo tiempo. El RANKL, tras unirse a su receptor (RANK) en los proosteoclastos, estimula de forma potente todos los aspectos de la actividad osteoclástica: aumenta la diferenciación, incrementa la actividad y disminuye la apoptosis de los osteoclastos. El RANKL es necesario y suficiente para la activación osteoclástica, requiriendo de otros factores permisivos. A la interacción RANKL-RANK se opone el señuelo del receptor osteoprotegerina (OPG), que evita la activación de los

osteoclastos, ligando al RANKL e impidiendo su unión al receptor²⁰. Para la osteoclastogénesis también es necesario el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), que pueden sintetizar los osteoblastos, que se liga al receptor c-fms, incrementando la replicación de los osteoclastos.

El papel de las citocinas sigue siendo controvertido, explicando la interacción de las células de la médula ósea con las células de la línea osteoblástica; así la interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y prostaglandina E2 parecen incrementar la activación osteoclástica; sin embargo el *transforming growth factor* β (TGF β) reduciría la pérdida ósea, incrementando la apoptosis de los osteoclastos.

Las hormonas sistémicas, que estimulan la resorción ósea, generalmente, no actúan directamente sobre los precursores de células osteoclásticas, sino sobre las células del estroma-osteoblásticas. Tanto la parathormona (PTH), 1,25 dihidroxi-vitamina D y las hormonas tiroideas (HT),

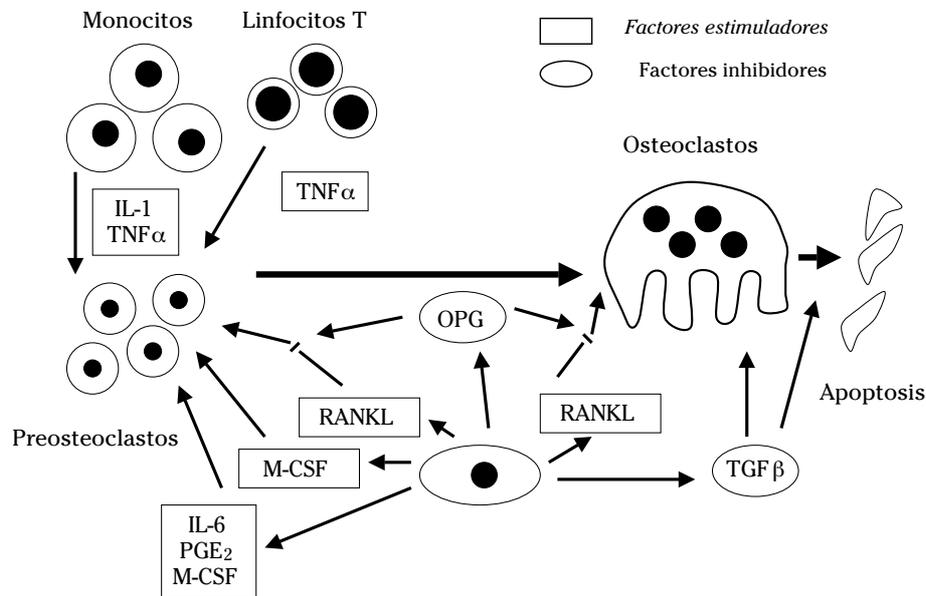


Figura 1. Mecanismos de regulación de la resorción ósea.

incrementan la expresión de RANKL en este tipo celular, así como, en algunos casos, inhiben la síntesis de OPG con un efecto neto de incremento de la resorción ósea⁷.

El efecto de los estrógenos parece ser indirecto, a través de la regulación de diversos mediadores, ya que su papel de control en el sistema RANKL-RANK, se lleva a cabo exclusivamente incrementando los niveles de OPG efecto que se potencia con su papel supresor sobre la síntesis de: IL-1, IL-6, PGE₂, GM-CSF y TNF α , frenando la diferenciación y activación de los proosteoclastos. Los estrógenos también actúan sobre los osteoclastos ya activados, incrementando su apoptosis, tanto directamente como potenciando la síntesis de TGF β ²¹. La otra hormona que influye sobre la resorción ósea, la calcitonina, inhibe directamente la actividad osteoclástica, si bien de forma transitoria, por un fenómeno rápido de regulación (*downregulation*) de sus receptores, expresados sobre los osteoclastos.

Además de los mecanismos comentados, cuyo papel individualizado todavía no está muy claro en la patogenia de la osteoporosis, existen otros factores locales, que pueden condicionar el nivel de resorción ósea; por ejemplo, un nivel elevado de calcio, en el borde en cepillo de los osteoclastos, es capaz de inducir su apoptosis.

El proceso de resorción puede llegar a incrementar la fragilidad ósea, más allá de lo esperable simplemente por la disminución de la densidad mineral. En las espículas del hueso esponjoso se producen erosiones, durante la resorción así como aumento de porosidad en el hueso cortical; si el fenómeno se repite varias veces en el mismo territorio, el resultado será de pérdida del armazón, sobre el que debería sustentarse el fenómeno acoplado de formación ósea, y también discontinuidad de las espículas. Además, el proceso de formación ósea requiere más tiempo que el de resorción, por lo que si el recambio óseo está muy acelerado, se compromete la mineralización, con posterior incremento de la fragilidad del hueso. Todo ello explicaría la asociación, independiente de otros factores, del riesgo de fracturas con

una tasa elevada de resorción ósea (valorada por marcadores bioquímicos); así como que la inhibición terapéutica de la reabsorción puede conseguir resultados, en cuanto a la prevención de fracturas, superiores a los esperables por el mero aumento de la masa ósea²².

REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN ÓSEA

Además de los mecanismos ya comentados: alteraciones en la consecución del pico de masa ósea y de la resorción ósea, en la patogenia de la osteoporosis también puede jugar un papel importante la incapacidad de sintetizar hueso, de forma equilibrada, con las necesidades del tejido óseo. Ya hemos comentado previamente, que durante la infancia y adolescencia, el proceso de resorción ósea está claramente aumentado, sin embargo la formación, fundamentalmente por modelado óseo (formación de hueso nuevo sin requerir resorción ósea previa), es capaz de superarlo, con resultado de aumento de masa ósea.

Las células implicadas en la formación de hueso, los osteoblastos, proceden de las células del estroma, que han sufrido un proceso de diferenciación mediante la interacción de factores locales y sistémicos; con evidente plasticidad en los precursores, que pueden madurar hacia osteoblastos o adipocitos, en dependencia del estímulo a que se ven sometidos. Así la activación de los receptores PPAR γ es capaz de inducir la maduración de las células del estroma hacia adipocitos²³, sin que pueda descartarse un papel regulador de la leptina, hormona segregada por éstos.

Entre las hormonas que regulan la actividad osteoblástica, parece que las que representan un papel más importante son: GH y sus mediadores y las hormonas sexuales. A la IGF-1 se le ha atribuido un papel central en el desarrollo de osteoporosis, ya que sus niveles disminuyen progresivamente con la edad, apreciando, en algunos estudios clínicos, una clara asociación entre osteoporosis y disminución de IGF-1²⁴. Dada la compleja regulación del transporte de IGFs y sus proteínas transportadoras – receptores (IGFBPs)–, a diferentes IGFBPs se les han atribuido papeles

contrapuestos de estímulo (IGFBP-5) o inhibición (IGFBP-4), de la actividad osteoblástica. Las hormonas sexuales parecen influir también en la formación ósea, si bien dado su importante papel en la resorción ósea y la compleja regulación de ambos procesos por factores locales, todavía su papel no está claramente definido²¹. Desde el punto de vista hormonal, la disminución de la formación ósea parece ser el mecanismo patogénico fundamental de la osteoporosis inducida por corticoides, si bien no está claro que el incremento de corticoides juegue un papel patogénico en la osteoporosis primaria.

Las células de la línea osteoblástica segregan diversos factores de crecimiento: unos actúan como mitógenos y otros como modificadores funcionales. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), miembros de la superfamilia TGF β , tienen la función de inducir la diferenciación de las células osteoblásticas, incrementando el pool de células maduras, siendo reguladas por factores locales²⁵. Así, mutaciones de la esclerostina, proteína que inhibe la formación ósea suprimiendo la actividad BMP, pueden identificarse en familias con una elevada masa ósea.

En la regulación osteoblástica también se han implicado otros factores de crecimiento como: *fibroblast growth factor*, *platelet-derived growth factor*; péptidos como activina, inhibina, amilina, etc; factores de transcripción de una familia de factores de transcripción hematopoyética, factores de señalización como el *low-density-lipoprotein receptor-related protein-5*, etc⁷. No obstante, su papel dista mucho de estar aclarado en cuanto a la patogenia de la osteoporosis primaria.

REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

Aunque por razones didácticas hemos separado los procesos de resorción y formación óseas, estos procesos están altamente acoplados, sin mecanismos independientes de regulación. La actividad de los osteoclastos y osteoblastos se combina en la denominada unidad multicelular básica (BMU). Estas unidades miden de 1 a 2 mm de longitud y 0,2 a 0,4 mm de anchu-

ra, compuestas por osteoblastos, osteoclastos, rama capilar, rama nerviosa y tejido conectivo asociado. En los adultos humanos se inician unos 3 a 4 millones de estas unidades cada año, funcionando simultáneamente aproximadamente 1 millón, en cada momento. Los osteoclastos se adhieren al hueso (origen), producen una excavación (laguna de Howship), que penetra hacia el objetivo de hueso que va ser reparado (progresión) y entra en reposo (terminación). En el hueso cortical se produce un túnel, que posteriormente será rellenado (sistema Haversiano), mientras que en el hueso esponjoso se produce un excavado de las trabéculas. Tras la apoptosis de las células osteoclasticas, los osteoblastos se adhieren y cubren el área excavada y segregan el osteoide, que posteriormente será mineralizado. Todavía no está totalmente aclarado si la activación de los osteoblastos se produce en serie, es decir cuando ha concluido el papel de los osteoclastos, o en paralelo, activación simultánea, controlada posteriormente por factores locales y hormonales. La esperanza de vida de una BMU es de 6 a 9 meses, la velocidad de resorción 25 μ /día. El tiempo de supervivencia de los osteoclastos es de 2 semanas y el de los osteoblastos de 3 meses. El intervalo de sucesivos remodelados en la misma localización de 2 a 5 años, con un recambio del esqueleto del 10% anual²⁶.

En la osteoporosis postmenopáusica, el déficit de estrógenos incrementa la frecuencia de activación de las BMU, con un recambio óseo acelerado; se produce un imbalance del remodelado, prolongándose la fase de resorción (por reducción de la apoptosis osteoclastica) con acortamiento de la fase de formación. También se produce un incremento de los osteoclastos reclutados, con incapacidad de los osteoblastos de rellenar el espacio generado²¹.

Además del control hormonal, parece que las fuerzas biomecánicas pueden jugar un papel importante en la génesis de la osteoporosis. Así Frost sugirió la existencia de un mecanostato, sensible a los cambios de carga esquelética, capaz de adaptar la masa ósea y su distribución a las fuerzas mecánicas medioambientales. Con una carga normal se mantiene la actividad de

las BMU en el modo denominado de conservación esquelética. Si aumentan las cargas se induce formación ósea, mediante modelado y depósito de masa ósea sobre las superficies del hueso. Sin embargo, si se mantienen bajas cargas de forma crónica, se induce el modo de remodelado óseo denominado de desuso, incrementándose el recambio en todas las superficies óseas, con pérdida neta de hueso en la superficie endostal. Los hallazgos encontrados tras la disminución de estrógenos son muy similares a los del modo denominado de desuso, por lo que se ha hipotetizado que el déficit de estrógenos podría alterar el nivel de equilibrio del mecanostato, con disminución de la sensibilidad del sensor, hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio²⁷.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO

Las patologías encuadradas dentro de la enfermedad ósea metabólica, tal como la osteoporosis que nos ocupa, se caracterizan por un desacoplamiento en el proceso de remodelado óseo, bien por incremento de la resorción, disminución de la formación o ambos procesos simultáneamente; por lo que es del mayor interés disponer, además de los datos clínicos y los estudios de imagen, de métodos bioquímicos que nos permitan conocer la situación funcional ósea, de cara al screening, diagnóstico, indicaciones terapéuticas y seguimiento más correcto.

En años recientes se han caracterizado componentes celulares y extracelulares del tejido óseo que reflejan específicamente tanto la formación como la resorción óseas, que son no invasivos, relativamente baratos e interpretados correctamente, herramientas muy útiles para el estudio de la enfermedad ósea metabólica. Clásicamente se han subdividido en marcadores de la formación y de la resorción, si bien algunos de estos marcadores pueden reflejar ambos procesos²⁸. Vamos a analizar cada uno de estos marcadores, indicando sucintamente su utilidad y limitaciones.

Marcadores de formación ósea

1. Fosfatasa alcalina específica del hueso. Se determina en suero, mediante

inmunoensayo con anticuerpos monoclonales. Presenta una importante variabilidad interindividual, pero con variabilidad intraindividual baja y no se influye por la dieta. Es una de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, que se diferencian por su composición en carbohidratos. Aproximadamente los niveles circulantes de fosfatasa alcalina total proceden en un 50% de hueso y otro 50% de fuente hepática.

2. Osteocalcina. Es una proteína sintetizada por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos. Se caracteriza por contener tres residuos del aminoácido ligador de calcio: ácido gammacarboxiglutamático y se determina por inmunoensayo. Se considera un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica, si bien en parte puede derivar de la resorción ósea. Sus niveles siguen un ritmo circadiano, con los valores más elevados por la mañana y no se influye por la dieta.

3. Propéptidos del procolágeno, amino y carboxiterminales, del colágeno tipo 1. Son fragmentos procedentes de la ruptura del colágeno tipo 1 recién formado por endoproteinasas. Se considera que reflejan la fase colágena de la formación ósea, si bien también pueden proceder de otros tejidos (piel, tendones, cartílago, válvulas cardíacas, grandes vasos, etc). Siguen un ritmo circadiano y no están influidos por la dieta. Se determinan en suero, mediante inmunoensayo.

Marcadores de resorción ósea

1. Hidroxiprolina. Es un aminoácido presente en todos los tipos de colágeno, liberado tras su ruptura enzimática, excretándose aproximadamente el 10% por orina. Su falta de especificidad, la necesidad de determinarlo en orina de 24 horas, y la fuerte influencia, en sus niveles, del colágeno ingerido en las 24 horas previas ha obligado a reemplazar su determinación por otras más específicas.

2. Galactosil-hidroxilisina y glucosil-galactosil-hidroxilisina. Ambos se sintetizan durante la síntesis de procolágeno, el primero sobre todo del colágeno óseo. No se metabolizan y sus niveles se artefactan menos por la dieta. De momento no se pueden determinar directamente por inmuno-

ensayo, lo que ha limitado su amplia utilización clínica.

3. Puentes de piridinolina y desoxipiridinolina. Estos puentes son lugares de unión entre las moléculas de colágeno tipo 1. Cuando el colágeno se metaboliza pueden liberarse puentes de piridinolina o desoxipiridinolina (libres o asociados a péptidos) o bien formando parte de los telopéptidos amino (N-terminal) o carboxiterminal (C-Terminal) del colágeno, como veremos a continuación. Los puentes de piridinolina son abundantes en varios tejidos, considerándose marcadores más específicos del recambio óseo los puentes de desoxipiridinolina. Pueden medirse por inmunoensayo directo, no se influyen con la dieta y no son metabolizados.

4. Los puentes de telopéptidos hacen referencia a los productos de degradación del colágeno, con puentes procedentes bien de la región amino o bien carboxi terminales. Pueden determinarse tanto en sangre como en orina, si bien los niveles de fragmentos carboxiterminales pueden estar muy influidos por la ingesta, por lo que deben determinarse siempre en ayunas, desventaja que no presentan los procedentes de la región aminoterminal.

5. Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b. Es sintetizada y secretada por los osteoclastos durante la resorción activa del hueso. Puede determinarse mediante inmunoensayo en plasma y sus niveles no se influyen por la dieta.

6. Sialoproteína ósea. Es una fosfoproteína no colágena muy abundante en el hueso. Es sintetizada tanto por osteoblastos como por algunos osteoclastos, si bien recientemente, gracias a la posibilidad de utilizar un inmunoensayo específico, se ha demostrado que refleja procesos asociados con la resorción ósea.

El papel preciso de los marcadores bioquímicos en el manejo de la osteoporosis no ha sido claramente establecido en la actualidad, ya que es necesario resolver algunos aspectos todavía confusos. Uno de los más importantes es la elevada variabilidad de las determinaciones, además de la propia del ensayo. Las determinaciones están muy influidas por la edad, sexo, fun-

ción gonadal, comidas, ritmos circadianos y ciertas medicaciones (corticoides, anti-comiciales, cumarinas, anticonceptivos, etc)²⁹. Cuando existe tanta variación es necesario llevar a cabo determinaciones seriadas, teniendo en cuenta para la valoración evolutiva el concepto del “mínimo cambio significativo”, es decir que el cambio apreciado sea superior al esperable por la propia imprecisión de la medida, para poder ser valorable. En los marcadores de formación ósea la variación debería ser superior al 25%, mientras que en los casos de valoración de la resorción, más variable, los cambios deben superar el 60 a 80%²⁸.

Hasta la actualidad no se ha conseguido demostrar una clara relación entre los cambios en los marcadores del recambio óseo después del tratamiento y la reducción en el riesgo de fracturas; sin embargo, hasta la publicación de trabajos más concluyentes²⁸, se estima que la determinación de marcadores del recambio óseo pueden ser útiles para:

- Valorar el riesgo de fracturas en pacientes ancianos.
- Valorar la respuesta terapéutica a los agentes antirresortivos, tales como los estrógenos y bifosfonatos.
- Identificar a los pacientes con un elevado recambio óseo (para predecir una rápida pérdida ósea).

CONCLUSIÓN

A lo largo del capítulo hemos intentado subrayar los aspectos más relevantes y actuales de la fisiopatología ósea relacionada con la osteoporosis, que como se puede deducir de su lectura, dista mucho de estar definitivamente aclarada. No obstante en las últimas décadas se ha avanzado mucho, tanto desde el punto de vista conceptual, subrayando la importancia tanto de la calidad del hueso como de su densidad mineral, como factores de riesgo de fracturas; así como del experimental, lo que está permitiendo una aproximación más racional tanto al diagnóstico como al tratamiento de los diversos tipos de osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Stratement 2000; 17: 1-45. Accessed at http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_statement.htm.
2. MELTON LJ, KAN SH, FRYE MA, WAHNER HW, O'FALLON WM, RIGGS BL. Epidemiology of vertebral fractures in wome. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1000-1011.
3. EDDY D, JOHNSTON CC, CUMMINGS SR. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoposos Int* 1998; 8 (Suppl 4): 1-88.
4. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
5. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. World Health Organisation. WHO Technical Report Series 843. Geneva: Worl Health Organization; 1994.
6. DIAZ CURIEL M, CARRASCO DE LA PEÑA JL, HONORATO PEREZ J, PEREZ CANO R, RAPADO A, RUIZ MARTÍNEZ I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.
7. LAWRENCE G, RAISZ MD, GIDEON A, ROLDAN. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 15-24.
8. CARTER DR, BOUXSEIN ML, MARCUS R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 137-145.
9. JERGAS M, BREITENSEHER M, GLUER CC, YU W, GENANT HK. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1101-1110.
10. HANGARTNER TN, GILSANZ V. Evaluation of cortical bone by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1518-1525.
11. THEINTZ G, BUCHS B, RIZZOLI R, SLOSMAN D, CLAVIEN H, SIZONENKO PC et al. Longitudinal monitoring of bone mass acculation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-1065.
12. MOSEKILDE L, MOSEKILDE L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone* 1990; 11: 67-73.
13. RECKER RR, DAVIES KM, HINDERS SM, HEANEY RP, STEGMAN MR, KIMMEL DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268: 2403-2408.
14. KATZMAN DK, BACHRACH LK, CARTER DR, MARCUS R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332-1339.
15. MORA S, GILSANZ V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 39-63.
16. CARTER DR, VAN DER MEULEN MCh, BEAUPRE GS. Skeletal development: mechanical consequences of growth, aging and disease. En: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, edit. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996: 333-350.
17. PEACOCK M, TURNER CHH, ECONS MJ, FOROUD T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 303-326.
18. GILSANZ V, SKAGGS DL, KOVANLIKAYA A, SAYRE J, LORO ML, KAUFMAN F et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1420-1427.
19. CARANI C, QIN K, SIMONI M, FAUSTINI-FUSTINI M, SERPENTE S, BOYD J et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatasa deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91-95.
20. KHOSLA S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5055.
21. RIGGS BL, SUNDEEP K, MELTON III J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
22. CUMMINGS SR, KARPFB DB, HARRIS F, GENANT HK, ENSRUD K, LACROIX AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281-289.
23. TONTONOV P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblast by PPAR γ 2, a lipid activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-1156.
24. LANGLOIS JA, ROSEN CJ, VISSER M, HANNAN MT, HARRIS T, WILSON PW et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4257-4262.
25. CANALIS E, ECONOMIDES AN, GAZZERRO E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003; 24: 218-235.

26. MANOLAGAS SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
27. FROST HM. Perspective on the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1473-1477.
28. SEIBEL MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83-113.
29. American Association of Clinical Endocrinologist 2001. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7: 293-312.

