

# Osteoporosis: Consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

## Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Considerations

CIPRIANI THORNE Enrique\*

### INTRODUCCION

La densitometría ósea abrió las puertas para el estudio sistemático de la osteoporosis; en efecto este método de diagnóstico, que expresa cuantitativamente un estimado del contenido de calcio por área de superficie ósea, permite: a) conocer su incidencia, b) determinar los factores de riesgo para contraerla, c) estudiar sus condicionantes genéticos y d) evaluar objetivamente los resultados de la terapéutica utilizada para detener o modificar su avance.

La densitometría ósea con la metodología actual, mide la densidad aparente del hueso (1) expresada en una superficie. Los huesos tienen volumen (tres dimensiones); por lo tanto, la masa ósea debería ser estudiada y expresada en gramos por centímetro cúbico. Los índices aplicados a la técnica de densitometría actual para corregir este defecto, mejoran la correlación con los riesgos de fractura en las poblaciones estudiadas. Pero al estudiar etnias con volúmenes óseos diferentes al usado como patrón de referencia para interpretar los resultados, las lecturas de la densitometría ósea con la metodología actual dan cifras que no permiten una exactitud predictiva sobre el riesgo de fractura (2,3).

### Biología Osea

El tejido óseo al igual que todas las estructuras biológicas posee: a) determinantes genéticos; b) ritmos de actividad metabólica y reproductiva o regenerativa y c) está sujeto a condicionantes externos que permiten la expresión normal o generar la alteración patológica

de sus funciones o de su estructura.

En la organización del tejido óseo existe una clara diferenciación entre lo que es el hueso compacto también llamado cortical y el hueso trabecular, también llamado esponjoso. El hueso cortical o compacto tiene actividades de remodelación y metabólica lentas y una participación discreta en el intercambio de sales de calcio al espacio extracelular intersticial, con una importancia menor en la regulación del calcio sérico. Las funciones primordiales del hueso compacto son las de protección a estructuras vitales, así como de soporte para la inserción de músculos y tendones para actuar como palanca de movimientos.

La otra variedad, el hueso esponjoso o trabecular, situado en los huesos planos, vértebras, y en el canal medular de todo el esqueleto; constituye el 25% de la masa ósea, y tiene actividades metabólicas y regenerativas muy importantes, jugando un rol crucial en el equilibrio del metabolismo del calcio y del fósforo en el medio interno (4).

La masa ósea está dada por la suma de los aportes del hueso cortical renovado externamente por la actividad del periósteeo, y por el hueso esponjoso o trabecular, en yuxtaposición directa con los elementos que conforman la médula ósea.

La diferenciación sexual en el tamaño óseo se inicia durante la pubertad, siendo la testosterona responsable del incremento en la actividad del periósteeo para desarrollar huesos más gruesos en el varón. En la mujer los estrógenos parecen tener un efecto inhibitorio sobre

\* Profesor Principal de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Miembro Asociado de la Academia Nacional de Medicina

la producción ósea mediada por acción perióstica; es así, que en la post-menopausia, la actividad reproductiva ósea del periosteo se incrementa, constituyéndose en un mecanismo de defensa para atenuar la pérdida de masa ósea dada por la mayor reabsorción a nivel del tejido hueso trabecular del endosteo (5,6).

Las células del tejido óseo tienen su origen de estirpes celulares diferentes: aquellas destinadas a la producción de hueso (osteoblastos), provienen de la maduración de células mesenquimales primitivas existentes en la médula ósea; y las responsables de la reabsorción (osteoclastos), provienen de estirpes de células pre-monocitos-macrófagos también ubicadas en la médula ósea (4,7,8).

El proceso de recambio óseo en circunstancias normales, conlleva la existencia de un balance entre lo que es la formación y la destrucción ósea; y este a su vez depende del número, actividad y longevidad de las células formadoras (osteoblastos) en relación con iguales características de las osteodestructoras (osteoclastos).

Y así tenemos que la relación:

$$\frac{\text{NUMERO} \times \text{ACTIVIDAD} \times \text{LONGEVIDAD DE OSTEObLASTOS}}{\text{NUMERO} \times \text{ACTIVIDAD} \times \text{LONGEVIDAD DE OSTEocLASTOS}}$$

es igual a uno en la persona normal adulta y será menor de uno en casos de pérdida ósea (envejecimiento y en osteoporosis primaria o secundarias) y mayor de uno en casos de aumento de masa ósea (crecimiento y desarrollo).

Para apreciar la importancia de la relación señalada entre estas estirpes celulares, debemos considerar que el promedio de vida de los osteoclastos es de 2 semanas, en tanto que los osteoblastos viven un promedio de tres meses; además, los osteoclastos normalmente tienen una población mucho menor a la de los osteoblastos; como conclusión: los osteoclastos en condiciones normales son más activos que los osteoblastos (4,7,8).

La relación entre destrucción y formación ósea dadas por los osteoclastos y los osteoblastos respectivamente, están estrechamente acopladas en espacios circunscritos del hueso trabecular y también en el hueso compacto en zonas delimitadas que son ocupadas por las llamadas UNIDADES MULTICELULARES BASICAS DE REMODELACIÓN OSEA (BMU en la literatura sajona).

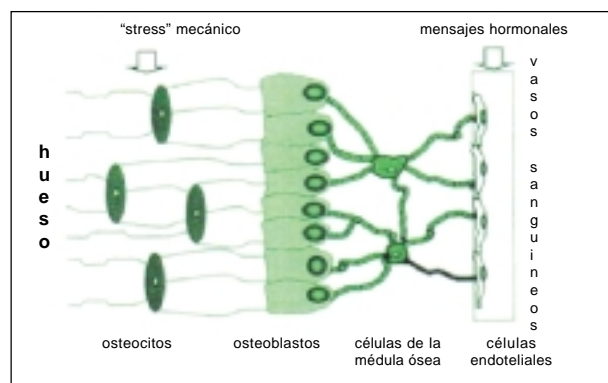
Estas BMU tienen promedios de vida que oscilan entre los 6 y 9 meses y avanzan a un ritmo de 25 micras por día; se estima que la zona de hueso reconstruida no vuelve a ser afectada hasta dos a tres años después; y que la tasa de remodelación de todo el esqueleto es del 10% por año. La cabeza de avance osteolítico de las BMU constituida por osteoclastos, va seguida por osteoblastos que al madurar sintetizan colágeno que es secretado del citoplasma al espacio extracelular; este a su vez sufre modificaciones que permiten o facultan su ulterior mineralización (4).

Conforme se mineraliza el entorno de los osteoblastos, estos se ven rodeados de matriz colagenosa calcificada, convirtiéndose en células adultas denominadas osteocitos, que se nutren por comunicaciones filamentosas de sus citoplasmas, constituyendo una suerte de sincitio.

El proceso descrito de estas BMU se da en el hueso esponjoso en las espículas óseas en el endosteo (en directa aposición con la médula ósea) (Figura N°1), en tanto que en el hueso cortical ocurre en los canales de Havers.

La remodelación ósea está controlada por genes que actúan armónicamente (a través de las enzimas, o de las proteínas estructurales o factores de crecimiento que se expresan bajo su mandato) y cuya secuencia de acción y de interrelación empiezan a delinearse al haberse completado el estudio del genoma humano (4). La experimentación animal ofrece la oportunidad de realizar "eliminación" selectiva genética ("knockout models"), para permitir identificar la importancia de ellos y la secuencia en la que participan en las cascadas de activación para transcribir o trasladar información; en este sentido, es importante la identificación de genes que provocan anomalías genéticas raras, estos hallazgos dan una orientación sobre la búsqueda e interpretación futura (9,10,11). Se debe tener en consideración que la

**Figura N°1. Modificado de Manolagas (4).**



osteoporosis post-menopáusica parece no ser una sola entidad patológica; así como el envejecimiento óseo también es multifactorial; y que la masa ósea máxima en nuestra especie está determinada en un 75 a 85% por factores de índole genético (12).

### Prevención

Existen una serie de factores que han sido identificados como responsables de la limitación en la masa ósea máxima del adulto, así como de incrementar el ritmo de pérdida de masa ósea con la menopausia y con el envejecimiento (Cuadro N°1) y algunos se pueden prevenir:

1. Uso del tabaco.
2. Abuso del alcohol.
3. Vida sedentaria.
4. Pobre ingesta de calcio y vitamina D.
5. Masa corporal disminuida (desnutrición).
6. Amenorreas primarias o secundarias.
7. Uso de corticoesteroides.
8. Exceso en la dosificación de hormonas tiroideas.

El problema por excelencia de la osteoporosis, es la presentación de fracturas; existen los llamados riesgos independientes de fractura, que cobran importancia fundamental en la vejez, tales como:

- a) Alteración de la función neuromuscular, por lesión neurológica, o articular primarias.
- b) Disminución de la agudeza visual.
- c) Uso (abuso) de sedantes e hipnóticos.
- d) Caídas secundarias a arritmias cardiacas o hipotensión ortostática.

**Cuadro N° 1. Factores de riesgo para osteoporosis en mujeres.**

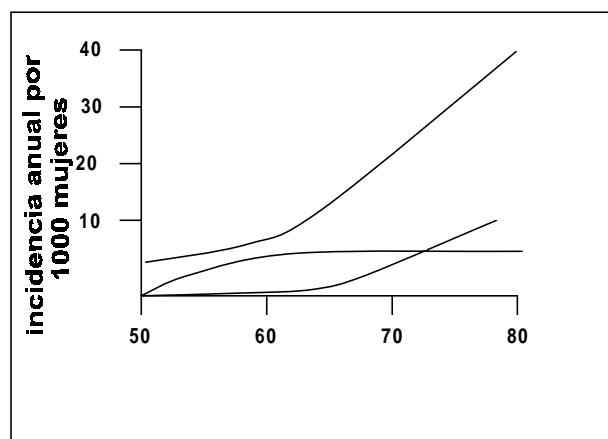
A. Edad	
B. Genético	
Racial	: caucásica
Familiar	: antecedente osteoporosis
Contextura física pequeña	
C. Hormonal	
Menarquia tardía (> 15 años)	
Amenorrea prolongada	
Menopausia precoz o quirúrgica	
D. Nutrición y hábitos nocivos	
Calcio	
Tabaco	
Alcoholismo	
Anorexia	
E. Medicamentos	
Anticonvulsivantes	
Glucocorticoides	
Heparina	
Quimioterapia	

Estos factores también reclaman soluciones preventivas y correctivas: fisioterapia del equilibrio y de la marcha, uso de lentes correctores, evitar la sedación innecesaria de los pacientes, identificar a tiempo los problemas cardiovasculares señalados; y por último, en personas con alto riesgo a sufrir caídas, el uso de almohadillas protectoras sobre las excrescencias óseas de la pelvis para amortiguar la fuerza del impacto, ha demostrado reducir el índice de fracturas de manera notoria (13).

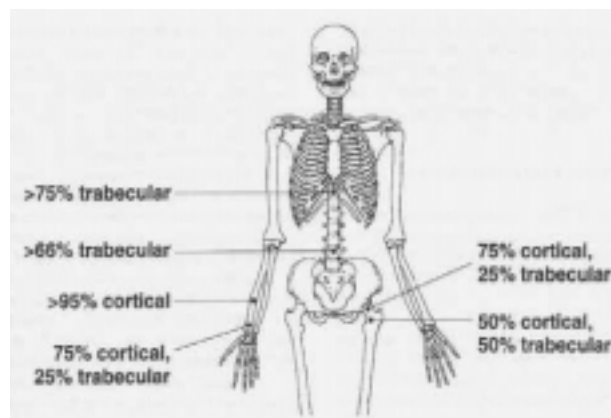
### Diagnóstico

La densitometría ósea y los marcadores bioquímicos de remodelación ósea son los métodos auxiliares utilizados en la actualidad para determinar la presencia de enfermedad ósea, así como para monitorizar su evolución y respuesta al tratamiento.

**Figura N°2. Diagrama de la incidencia de fracturas vertebrales, de muñeca y cadera en mujeres (16).**



**Figura N° 3. Proporciones de hueso cortical (Compacto) y de hueso trabecular (Esponjoso) en diferentes zonas del esqueleto adulto (16).**



**Cuadro N° 2. Diagnóstico diferencial de DMO disminuida.**

a)	Osteoporosis primaria
b)	Osteomalacia
c)	Enfermedad Endocrina
	Hipogonadismo
	Hipertiroidismo
	Hiperparatiroidismo
	Hiperkortisolemia
d)	Displasia / Infiltración Médula Ósea
	Linfoma – Leucemia – Mieloma
	Mastocitosis
	SIDA
	Gaucher
e)	Enfermedad del Tejido Conectivo
	Osteogenesis Imperfecta
	Síndrome de Marfan
	Homocistinuria
	Artritis Reumatoidea
f)	Enfermedad Gastrointestinal
	Hepatopatía crónica
	Enteropatía por gluten
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Nutrición Parenteral
	Post Gastrectomía
g)	Enfermedad Renal
	Insuficiencia Renal Crónica
	Hipercalciuria idiopática
	Acidosis tubular renal

La incidencia de la localización de las fracturas por osteoporosis se modifica mucho con la edad, así tenemos que la fractura de Colles se incrementa en el transcurso de la quinta década de la vida, las fracturas vertebrales en la sexta década y la cadera en la séptima década (Figura N°2). Esta variación por localización se explica en parte por la diferente proporción de hueso cortical/hueso esponjoso en estas zonas (Figura N°3).

En la actualidad, el diagnóstico de osteoporosis está basado principalmente en criterios estadísticos para valores de densitometría ósea establecidos por la Organización Mundial de la Salud en 1994. Según estos, la densidad mineral ósea (DMO) normal en gramos/cm<sup>2</sup>, es igual al promedio de la densidad mineral de una población adulta joven, o hasta 1 desviación standard (D S) menor a ella. Se considera osteopenia cuando la disminución de la DMO está entre 1 DS y 2.5 DS. En tanto que osteoporosis corresponde a disminuciones de la DMO iguales o mayores a 2.5 DS (14,15).

Los criterios estadísticos para definir la masa ósea normal fueron derivados de una población de mujeres post-menopáusicas de raza blanca, y la cifra de corte para osteoporosis encuentra desde el punto de vista epidemiológico, que el 30% de la población tiene ese diagnóstico.

Limitaciones de los criterios mencionados para el diagnóstico de osteoporosis por densitometría ósea (16):

- Están basados exclusivamente en datos derivados de mujeres post-menopáusicas de raza blanca.
- Dependen de la exactitud de las determinaciones de Masa Ósea Máxima, con los cálculos de DS en la base de datos de los fabricantes de las máquinas de densitometría.
- Clasifica inapropiadamente todos los resultados de disminución severa de densitometría ósea como osteoporosis, sin distinguir la fisiopatología. No define el amplio diagnóstico diferencial de disminución de la DMO (Cuadro N°2) (16).
- Es malinterpretada como proporcionando niveles de decisión terapéutica, más que como un criterio de diagnóstico.
- Representa un umbral de masa ósea, más que una gradiente para riesgo de fractura.

El diagnóstico de osteoporosis implica además la existencia de lesiones en la micro-arquitectura ósea (13,15), que aunados al déficit de masa favorecen el desarrollo de fracturas. En la actualidad dichas lesiones sólo se pueden estudiar por biopsia, limitando un aspecto importante en el estudio de esta(s) enfermedad(es), así como su tratamiento.

La lentitud en la velocidad de remodelación ósea, no permite observar diferencias significativas de respuesta terapéutica antes de 1 a 2 años de instituir un tratamiento; y cuando el resultado es favorable, no se hace necesario repetir la densitometría antes de los 3 a 5 años. Dadas las características diferentes de las máquinas de densitometría y de su calibración, incluso del mismo productor, el ideal es repetir los exámenes con el mismo equipo.

#### Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

La determinación de la concentración en sangre, o en la excreción urinaria de sustancias cuyos resultados correlacionan con la producción o con la destrucción ósea, es una aproximación adecuada para el diagnóstico de enfermedades que tienen una rápida remodelación. Esto ocurre en entidades que son modelo de alteración patológica severa; tales como: la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo o el raquitismo-osteomalacia en sus diversas formas; en todas ellas los marcadores de remodelación ósea están fuera de los límites de los rangos normales.

En la osteoporosis estos marcadores muchas veces dan resultados que colindan con valores normales. Además que las técnicas utilizadas para determinarlos no tienen una calibración homogénea, dificultando su interpretación; y no suelen procesarse usando los mismos reactivos (17).

Algunos marcadores son de importancia para estudiar a pacientes con remodelación rápida, acelerada; en ellas la determinación de osteocalcina sérica, así como los marcadores de osteodestrucción tales como la NTx en orina permiten estudiar la respuesta terapéutica a los 3 meses de instalada.

Se ha intentado establecer una correlación entre los cambios en la DMO y las variaciones de los marcadores bioquímicos, sin tener en consideración que estos últimos reflejan la actividad de todo el esqueleto (aproximadamente 1500 gramos de Calcio), en tanto que la DMO de la columna lumbar de un adulto sano contiene entre 50 y 100 gramos de calcio, y la zona proximal del fémur entre 25 y 50 gramos de calcio (17).

Los marcadores bioquímicos de remodelación ósea existentes en la actualidad, son categorizados como:

- a) *De formación*: constituyen productos sintetizados por los osteoblastos:
  - 1) Fosfatasa alcalina específica ósea sérica.
  - 2) La osteocalcina sérica.
- b) *De reabsorción*: son sustancias liberadas a la sangre por efecto de la acción osteoclástica sobre la matriz colágena:
  - 1) Hidroxiprolina en orina de 24 horas.
  - 2) Pirinolidinas y desoxi-pirinolidinas totales, o libres en orina de 24 horas.
  - 3) Unión cruzada del colágeno a nivel del terminal (telopéptido) amino (NTx) en sangre, o en orina de 24 horas.
  - 4) Unión cruzada del colágeno a nivel del terminal carboxilo (CTx) en sangre.

Es conveniente recalcar que estos marcadores no determinan el diagnóstico de osteoporosis; el único método asequible con las limitaciones señaladas es la densitometría ósea (18,19). Los marcadores si aportan información dinámica inmediata de lo que está ocurriendo en condiciones basales o de aplicación terapéutica, y bien utilizados permiten afinar los riesgos de fractura.

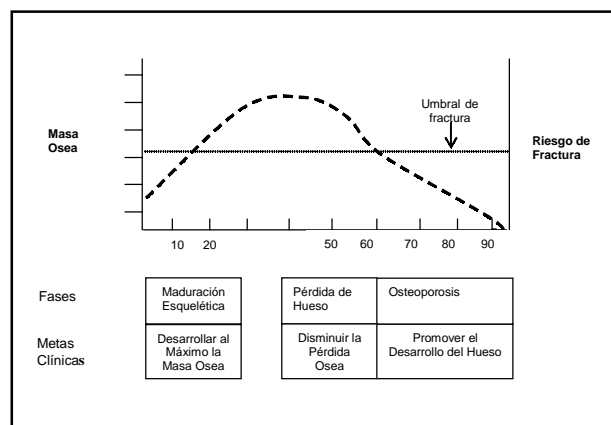
Tanto la concentración sanguínea, como la excreción urinaria de las sustancias en cuestión, con la excepción de los niveles de fosfatasa alcalina, tienen un ciclo

circadiano importante, con cifras máximas entre las 4 y 8 a.m., esto debe tenerse en cuenta al tomar las muestras de sangre; y hacer las determinaciones urinarias con colecciones de 24 horas, determinando la excreción total de creatinina a fin de tener una idea de la exactitud de la colección y utilizarla como patrón de referencia en estudios futuros.

### Tratamiento

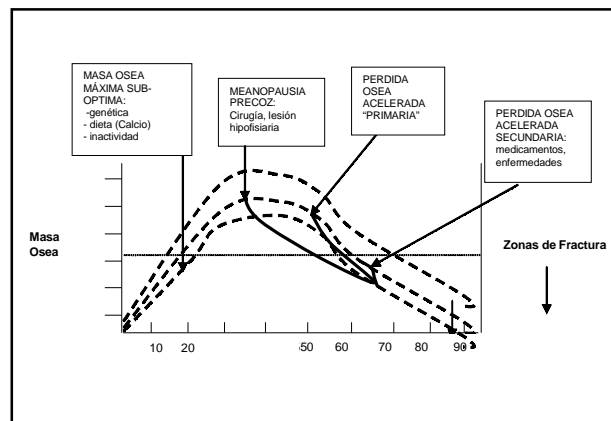
El manejo de la osteoporosis en la actualidad contempla principalmente medidas que bloquean la reabsorción ósea, además de recursos preventivos delineados previamente. Recientemente se ha iniciado el uso terapéutico de paratohormona, la cual administrada por vía subcutánea, constituye la única media terapéutica con demostrada capacidad para regenerar activamente hueso. En efecto, esta hormona actúa incrementando la actividad osteoblástica sobre la osteoclástica (20).

**Figura N° 4. Factores a considerar en el manejo del riesgo de fractura en osteoporosis. \***



\* Modificado de Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. (16).

**Figura N° 5. Causas de DMO disminuida en la Menopausia. \***



\* Modificado de Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. (16).

La terapia utilizando medicamentos que disminuyen la reabsorción ósea, tales como el reemplazo hormonal con estrógenos, o estimuladores selectivos de receptor de estrógenos, o los bisfosfonatos, o la calcitonina, detienen el deterioro óseo e incrementan la DMO, pero no logran restituir la densidad ósea original; de tal manera que en el caso de pacientes que entran en la zona de alto riesgo de fractura, su utilidad terapéutica es relativa (Figura N° 4).

Es necesario recalcar, que el proceso de remodelación ósea se inicia con la reabsorción, de tal manera que no resulta pertinente el bloqueo de esta fase.

El manejo de la osteoporosis debe considerar una serie de factores de riesgo y de metas clínicas (Figura N°4, figura N° 5 y cuadro N° 2); es importante señalar que la DMO disminuida puede tener varias causas, tal como fuera señalado en el listado de diagnóstico diferencial para una DMO disminuida (Cuadro N° 1); una DMO disminuida no es sinónimo de osteoporosis post-menopáusicas.

Los suplementos de calcio y vitamina D deben formar parte del aporte nutricional diario en el transcurso de toda la vida, con particular importancia en las etapas de crecimiento y desarrollo, pues está demostrada su influencia en lograr una masa ósea máxima óptima; igualmente durante la gestación y lactancia, por la obligada mayor necesidad de estos elementos.

En la post-menopausia y en el envejecimiento, se reduce la absorción intestinal de calcio, lo que condiciona un incremento de la movilización de calcio óseo por acción de la paratohormona, esto se compensa administrando un aporte diario de 1.5 gramos de calcio, asociado a 400-800 Unidades de Vitamina D, al igual que lo preconizado para las madres en etapa de gestación y lactancia.

### Correspondencia

Enrique Cipriani Thorne  
Facultad de Medicina Alberto Hurtado  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado S/N, San Martín de Porres  
Lima, Perú

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seeman E. Growth in Bone Mass and Size—Are Racial and Gender Differences in Bone Mineral Density More Apparent than Real? *J Clin Endocr. Metab* 1998; 83: 1414-1419.
- Finkelstein J, Lee M, Sowers M, Ethinger B, Neer R, Kelsey J, Cauley J, Huang M, Greendale G. Ethnic Variation in Bone Density in Premenopausal and early Perimenopausal Women: Effects of Anthropometric and Lifestyle Factors. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 3057-3067.
- Ettinger B, Sidney S, Cummings S, Libanati C, Bikle D, Tekawa I, Kimberly T, Steiger P. Racial Differences in Bone Density between young adult Black and White subjects persist after adjustment for Anthropometric, Lifestyle and Biochemical Differences *J Clin Endocr Metab* 1997; 82:429-434.
- Manolagas S. Birth and Death of Bone Cells: Basic regulatory Mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endoc Rev* 2000; 21:115-137.
- Ahlborg H, Johnell O, Turner C, Rannevik G, Karlsson M. Bone loss and Bone size after Menopause. *N Engl J Med* 2003; 349: 327-334.
- Seeman E. Periosteal bone formation - a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003; 349: 320-323.
- Harada S, Rodan G. Control of osteoblast function and regulation of Bone Mass. *Nature* 2003; 423: 349-355.
- Boyle W, Scott Simonet W, Lacey D. Osteoclast Differentiation and Activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
- Boyden L, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Miyznick M, Wu D, Insogna K, Lifton R. High bone density due to a mutation in LDL Receptor Related Protein 5. *N Engl. J Med* 2002; 346: 1513-1521.
- Patel M, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *2002;346: 1572-1574.*
- Krane S. Genetic Control of Bone Remodeling-Insights from a rare Disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 210-212.
- Ralston S. The Genetics of Osteoporosis. *Q. J Med* 1997; 90:247-251.
- Kannus P, Porkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of Hip fracture in Elderly people with use of a Hip Protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-1513.
- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1993;94: 646-650.
- Kanis J. Diagnosis of Osteoporosis and Assesment of Fracture Risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-1936.
- Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. An Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. Fourth Edition. Lippincott, Williams and Wiklkins. Philadelphia. USA 1999: 31,153, 257, 258, 261,275.
- Kleerekoper M. Biochemical markers of Bone Turnover: why theory, research, and Clinical practice are still in conflict. *Clin Chem* 2001; 47: 1347-1349.
- Miller P, Zapalowski C, Kulac C, Bilezikian J. Bone Densitometry: the Best way to detect Osteoporosis

- and to Monitor Therapy. J Clin Endoc Metab 1999; 84:1867-1871.
19. Bonnick S. Monitoring Osteoporosis Therapy with bone Densitometry: a vital tool or Regression toward Mediocrity ? J Clin Endoc Metab 2000; 85: 3493-3495.
20. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, Prince R, Gaich G, Reginster J-Y, Hodsman A, Eriksen E, Ish-Shalom S, Genant H, Wang O, Mitlak B. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal women with Osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441.

Fecha de Recepción : 05-Abril-2004  
Fecha de Aceptación: 25-Junio-2004