



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MARCADORES BIOQUIMICOS PARA LA EVALUACION DEL REMODELADO OSEO

2001

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA MARIA TERESA PORTILLA VAZQUEZ



MEXICO, D. F.



2001

EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

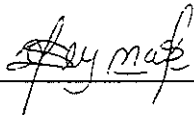
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

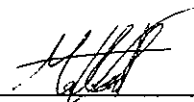
Presidente	Prof. GRACIELA NAVA DÍAZ
Vocal	Prof. FERNANDO GARCÍA TAMAYO
Secretario	Prof. MA. DEL SOCORRO CECI REYNA RODRIGUEZ
1er. Suplente	Prof. ENEIDA BAILON VELEZ
2do. Suplente	Prof. IGNACIO CAMACHO ARROYO

México D.F.

ASESOR: MARÍA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRÍGUEZ



SUSTENTANTE: MARÍA TERESA PORTILLA VÁZQUEZ



DEDICATORIAS

A mis padres:

Celia y Rafael

Con mucho amor por darme la vida, brindarme siempre el apoyo necesario para cumplir todas las metas que me he propuesto; así como sus consejos, amor y comprensión y por todo lo que me han dado.

¡LOS AMO GRACIAS!

A mis hermanos:

Rafael, Federico, Carlos, Alberto, Rosa, Hugo, Guillermo, Isabel, Angel, Jorge, Graciela.

Por todo lo que cada uno de ellos apporto en mi vida, con consejos y ejemplos, principalmente por su apoyo incondicional en todo momento.

¡Gracias!

A toda mi familia:

Gracias por ser parte de mi vida!

Un agradecimiento especial a mi asesora:

Cecilia

Por su comprensión y apoyo que me brindo en este trabajo.

Con verdadero agradecimiento y respeto:

A mi jurado.

A cada una de las personas que de manera directa e indirecta contribuyeron para la realización de mi tesis.

¡ GRACIAS !

ÍNDICE GENERAL

Capítulo		Página
	Introducción	
1	Anatomía y estructura del hueso	1
1.1	Introducción del hueso	1
1.2	Organización macroscópica de los huesos	1
1.3	Organización microscópica de los huesos	3
1.3.1	Mineral óseo	3
1.3.2	Matriz orgánica	3
1.3.2.1	Proteína de unión celular	4
1.3.2.2	Proteoglucanos	4
1.3.2.3	Proteínas gama carboxiladas	5
1.3.2.4	Proteínas relacionadas al crecimiento	5
1.4	Organización celular dentro de la matriz ósea	5
1.4.1	El osteoblasto y la formación del hueso	5
1.4.1.1	Factores locales que actúan sobre los osteoblastos	6
1.4.2	El osteoclasto y la resorción ósea	7
1.4.2.1	Factores que actúan sobre los osteoclastos	9
2	Hormonas que regulan los niveles séricos de calcio.	12
2.1	Hormona paratiroidea (PTH)	12
2.1.1	Biosíntesis y secreción de la PTH	12
2.2	Proteína relacionada con la PTH (PTHrP)	16
2.2.1	Papel fisiológico de la PTHrP	16
2.2.2	Desarrollo de cartílago	17
2.3	Calcitonina	17
2.3.1	Síntesis y regulación de la calcitonina.	17
2.4	Vitamina D	18
2.4.1	Metabolismo de la vitamina D	18
2.4.1.1	Activación metabólica	18
2.4.1.2	Regulación de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	20
2.4.1.3	Producción extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	20
2.4.1.4	El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el metabolismo mineral	20
2.4.1.4.1	Hueso	21
2.4.1.4.2	Glándula Paratiroidea	21
2.4.1.4.3	Riñón	21
2.4.1.4.4	Intestino	21
2.5	Factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF)	23
3	El hueso como depósito de calcio movilizable.	26
3.1	Hipercalcemia	26
3.1.1	Hipercalcemia asociada a la HPT	27
3.1.1.1	Hiperparatiroidismo primario	27
3.1.1.2	Terapia con litio	27
3.1.1.3	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	27
3.1.2	Hipercalcemia asociada a malignidad	28
3.1.2.1	Mediada por HPTrP	28
3.1.2.2	Mediada por calcitriol	28
3.1.2.3	Osteolítica local	28

3.1.2.4	Mediada por vitamina D	28
3.2	Hipocalcemia	30
3.2.1	Aumento en el secuestro de calcio	30
3.2.1.1	Hiperfosfatemia	30
3.2.1.2	Deposito en tejidos blandos	30
3.2.1.3	Deposito óseo	31
3.2.1.4	"Síndrome del hueso ambriente"	31
3.2.2	Acción disminuida de PTH	31
3.2.2.1	Secreción disminuida de la PTH	31
3.2.2.2	Resistencia a la acción de la PTH	31
4	Marcadores bioquímicos de remodelación del hueso.	33
4.1	Marcadores bioquímicos de formación ósea	43
4.1.1	Osteocalcina (BGP)	43
4.1.2	Fosfatasa alcalina	48
4.1.3	Propéptidos de protocolagena tipo 1 terminal (PICP) y N terminal (PINP)	49
4.1.4	Osteonectina	51
4.2	Marcadores bioquímicos de resorción ósea	52
4.2.1	Enlace cruzado de piridinio del colágeno	61
4.2.2	Osteopontina	63
4.2.3	Hidroxirolina	64
4.2.4	Calcio urinario en ayunas	64
4.2.5	Glucósidos de hidroxilisina	64
4.2.6	Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP)	65
5	Osteoporosis	66
6	Osteoporosis inducida por glucocorticoides	75
6.1	Los glucocorticoides frente al hueso	77
6.2	Prevención de la osteoporosis	78
6.3	Calcio y vitamina D	80
6.4	Bisfosfanatos	81
6.5	Otras medidas	82

ÍNDICE DE FIGURA

Capítulo 1	PAG
Figura 1.1 Anatomía ósea	2
Figura 1.2 Modelo de la estructura y actividad de los osteoclastos en la resorción ósea	8
Capítulo 2	
Figura 2.1 Regulación de la secreción de la Hormona paratiroidea	12
Figura 2.2 Principales mecanismos que regulan la homeostasis de calcio	14
Figura 2.3 Síntesis de la vitamina D	18
Figura 2.4 Órganos blancos de la vitamina D	21
Figura 2.5 Factores de crecimiento parecidos a la insulina	24
Capítulo 3	
Figura 3.1 Hipercalcemia	28
Figura 3.2 Hipocalcemia	31
Capítulo 4	
Figura 4.1 Osteoblastos y productos de las células del estroma.	34
Figura 4.2 Activación de la remodelación ósea	35
Figura 4.2.a Resorción ósea	36
Figura 4.2.b Formación ósea	37
Figura 4.3 Productos metabólicos de osteoblastos y osteoclastos que pueden ser usados como marcadores de resorción y formación ósea.	40
Figura 4.4 Formación ósea	41
Figura 4.5 Resorción ósea	42
Figura 4.6 Síntesis y metabolismo de osteocalcina	44
Figura 4.7 síntesis del ácido γ -carboxiglutamico y osteocalcina	45
Figura 4.8 Ciclo de la vitamina K	46
Figura 4.9 Representación de la medición de la osteocalcina	47
Figura 4.10 Molécula de procolágeno	49
Figura 4.11 Síntesis y metabolismo de propéptidos de procolágeno	50
Figura 4.12 Secuencia de a.a. de parte de la cadena α -(1) del colágeno	54
Figura 4.13 Hidroxilación de un residuo de prolina	55
Figura 4.14 Una unidad del carbohidrato del colágeno	56
Figura 4.15 Transformación del procolágeno en colágeno.	57
Figura 4.16 Formación de enlace cruzado aldólico entre dos cadenas de lisina	58
Figura 4.17 Enlace cruzado de hidroxipiridinio (piridinolina)	59

Figura 4.18 Etapas en la formación de fibras maduras de colágeno	60
Figura 4.19 Síntesis y metabolismo de colágeno de enlaces cruzados de piridinolina	61
Figura 4.20 Comparación de enlaces cruzados de hidroxiprolina e hidroxipiridinolina	62
Figura 4.21 (A) Fibras de colágeno de enlace cruzado de piridinolina.	63
(B) Proteolisis osteoclastica del colágeno del hueso	
(C) Posibles contribuyentes al almacén de enlace cruzado de a.a. con el colágeno y los péptidos encontrados en orina.	

Capitulo 5

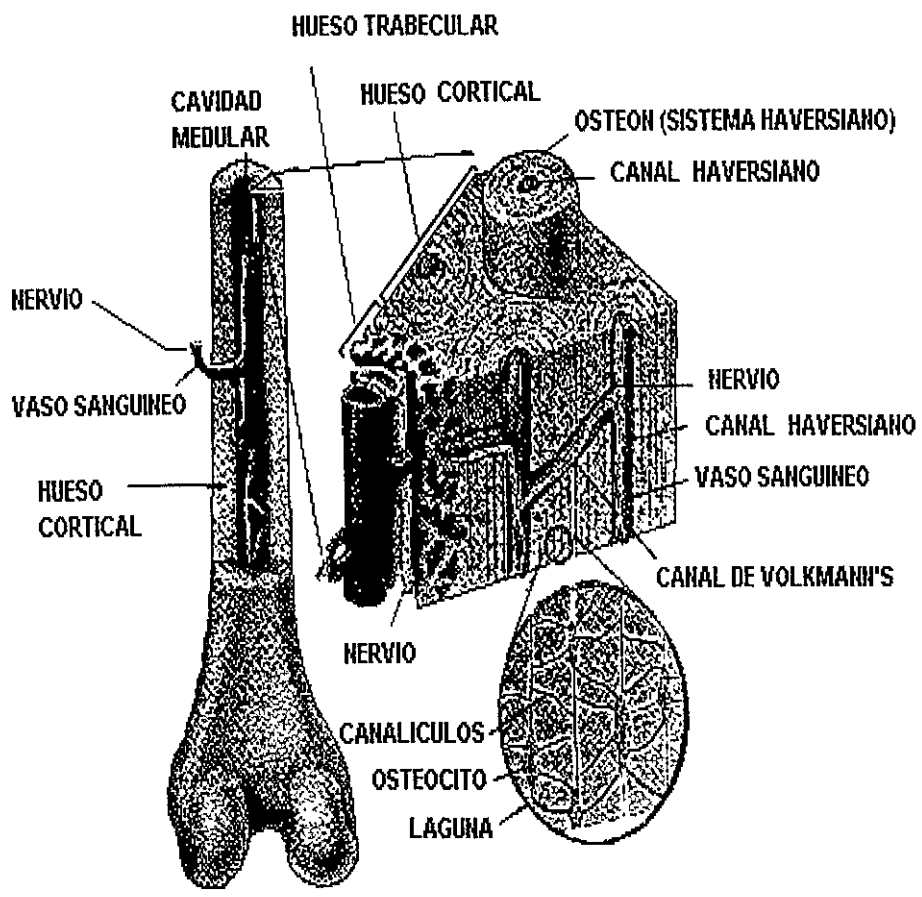
Figura 5.1 Camino por el cuál los estrógenos podrían alterar los factores e influir en la remodelación ósea.	67
Figura 5.2 Pasos para el uso de la densidad mineral ósea y el análisis de la resorción ósea	70

Capitulo 6

Figura: 6.1 Algoritmo de diagnóstico	76
Figura: 6.2 Algoritmo de manejo	79

ÍNDICE DE TABLA

Capitulo 1	PAG
Tabla 1.1 Clasificación de los grupos de proteínas no colágenas	4
Capitulo 2	
Tabla 2.1 Regulación local y sistémica del metabolismo del hueso	11
Tabla 2.2 Proteína relacionada con la HPT (HPT _{rP})	16
Capitulo 3	
Tabla 3.1 Clasificación de las causas de hipercalcemia	29
Tabla 3.2 Clasificación de hipercalcemia asociada a malignidad	32
Capitulo 4	
Tabla 4.1 Marcadores bioquímicos de recambio óseo (Formación)	39
Tabla 4.2 Marcadores bioquímicos de recambio óseo (Resorción)	39
Tabla 4.3 Propiedades de la isoenzima de la ALP	48
Tabla 4.4 Tipos de colágeno	53
Capitulo 5	
Tabla: 5.1 Anomalías del remodelado óseo	68
Tabla: 5.2 Factores de riesgo para desarrollar osteoporosis	71
Tabla: 5.3 Protocolo actual para el tratamiento de la osteoporosis	74



INTRODUCCIÓN

La biología del hueso ha sido siempre de gran interés para los investigadores. Durante la última década, se han desarrollado nuevas técnicas bioquímicas y médicas para entender los cambios estructurales y bioquímicos que ocurren en el hueso, durante el crecimiento, la pubertad, las enfermedades así como en la terapia hormonal.

El interés creciente que ha despertado la osteoporosis y las enfermedades metabólicas óseas, han obligado al desarrollo de métodos no invasivos para valorar el metabolismo óseo. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo proporcionan información sobre la velocidad del recambio esquelético.

La actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos, se utilizan para evaluar la velocidad de formación y resorción del hueso, y puede ser cuantificada mediante los marcadores bioquímicos, que incluyen: la osteocalcina, propeptido C-terminal de procolágeno tipo I, el enlace cruzado del telopeptido del colágeno tipo I, y la fosfatasa alcalina isoenzima ósea, entre otros.

Las ventajas de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son:

- 1.- No invasivas y fáciles de repetir
- 2.- combinación de diferentes marcadores:
 - a) Para formación y resorción
 - b) Para actividad celular y componente de la matriz ósea.
- 3.- Combinación con medición del contenido mineral óseo total en el cuerpo.
- 4.- Amplias posibilidades de uso:
 - a) Durante la menopausia
 - b) En las enfermedades óseas

Estos marcadores tienen un alto valor potencial, pero no han logrado un desarrollo suficiente para ser actualmente una alternativa válida. La selección del método de medición en la práctica clínica individual está determinado por consideraciones como el costo, disponibilidad y aceptación del paciente.

Siendo esta una área potencial de trabajo para el Químico Farmacéutico Biólogo; se decidió realizar una revisión de los marcadores bioquímicos para la evaluación del remodelado óseo, con el objetivo de que esta sirva como material de apoyo para los alumnos en la clase de Análisis Clínicos I, y para todas las personas relacionadas con el laboratorio de análisis clínicos; este trabajo nos dará información sobre los antecedentes, lo que se maneja en este momento y las perspectivas a futuro para un mejor desarrollo del campo de aplicación.

Para una comprensión completa de los marcadores bioquímicos en la evaluación del remodelado óseo, es importante una revisión de la anatomía, histología, fisiología y metabolismo del hueso normal. El capítulo 1 describe la organización macroscópica y microscópica del hueso, así como las características de los osteoblastos en la formación del hueso y del osteoclasto en la resorción. El capítulo dos hace una revisión de la homeostasis mineral y el papel de factores como el calcio, la hormona paratiroidea, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, calcitonina, vitamina D, y de los factores de crecimiento parecidos a la insulina en el metabolismo del hueso. El capítulo 3 enfoca la pérdida de la homeostasis del calcio lo que da lugar a la hipercalcemia e hipocalcemia. Teniendo como marco de referencia estos capítulos, en el capítulo cuatro se hace la revisión de los marcadores de remodelación ósea y en el capítulo cinco, hablamos de la osteoporosis como ejemplo de una enfermedad ósea que puede ser evaluada mediante estos marcadores de remodelación ósea. Finalmente en el capítulo seis presentamos un caso clínico.

CAPITULO 1

1 ANATOMIA Y ULTRAESTRUCTURA DEL HUESO

1.1 INTRODUCCION

El hueso como los restantes tejidos conjuntivos está formado por células, fibras y sustancia fundamental, pero, a diferencia de los otros tejidos conjuntivos, los componentes extracelulares del hueso están calcificados y lo convierten en un material duro, firme e idealmente adecuado para su función de soporte y protección. Proporciona apoyo interno al cuerpo y ofrece lugares de inserción a los músculos y tendones, que son esenciales para el movimiento. Protege los órganos vitales que están contenidos en la cavidad craneal y torácica, envuelve a los elementos formadores de la sangre de la médula ósea. Además de estas funciones mecánicas desempeña una función metabólica importante como depósito de calcio movilizable, que puede ser tomado o depositado a medida que lo exige la regulación homeostática de la concentración de calcio en la sangre y en otros líquidos del cuerpo. (capítulo 3)

El hueso tiene una notable combinación de propiedades físicas : alta resistencia a la tracción y a la compresión, mientras que al mismo tiempo cierta elasticidad y la ventaja de ser un material relativamente ligero en peso. A pesar de su fuerza y dureza, el hueso es un material vivo y dinámico que está siendo renovado continuamente y que experimenta una permanente reconstrucción durante la vida del individuo. El hueso responde también de modo sorprendente a las influencias metabólicas, nutritivas y endócrinas.^{1,2,3}

1.2 ORGANIZACIÓN MACROSCÓPICA DE LOS HUESOS

Por su aspecto macroscópico se distinguen los huesos compactos y los esponjosos, los primeros son duros y densos y semejan al marfil; los segundos están formados por un conjunto de trabéculas a modo de esponja, dispuestas de manera que resisten esfuerzos y tensiones locales.

El estrecho conducto medular de los huesos largos y los intersticios de los huesos esponjosos están ocupados por médula vascular roja o amarilla. La roja es hemopoyética y se encuentra en todos los huesos en el recién nacido, pero se atrofia con la edad y viene a ser substituido por médula adiposa o amarilla, excepto en los extremos esponjosos de los huesos largos, costillas, esternón, vértebras, y huesos del cráneo, en los que persiste de por vida. El hueso está cubierto por el periostio, una capa de resistente tejido fibroso, y los espacios medulares se hallan revestidos por una delgada capa celular, el endostio.⁴

Por su forma, los huesos se clasifican en largos, cortos, planos irregulares y sesamoideos.

ANATOMÍA ÓSEA

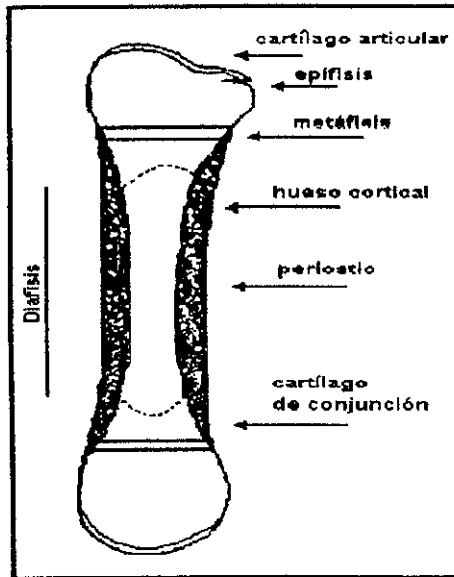


FIGURA 1.1 Anatomía ósea

a) Los *huesos largos* como el húmero, cúbito y radio son tubulares. Tienen un cuerpo o parte media y dos extremos. El cuerpo es hueco y se denomina diáfisis. Los extremos suelen ser más anchos que la diáfisis y se llama epífisis. La parte ancha de la diáfisis más próxima a la epífisis se conoce con el nombre de metáfisis. La diáfisis es un tubo de hueso compacto, la luz del cual es el conducto medular, y la epífisis está formada por tejido óseo esponjoso, rodeado por una delgada capa de tejido óseo compacto en la superficie articular de la epífisis, el hueso compacto está cubierto por cartílago hialino. (Fig. 1.1)

b) Los *huesos cortos* son aquellos que tienen casi igual sus principales dimensiones, es decir, su forma es más o menos cúbica. Entre ellos figuran los huesos del carpo y del tarso, y están formados por tejido esponjoso y médula ósea envueltos en una delgada capa de tejido compacto.

c) Entre los *huesos planos* se encuentran las costillas, el esternón, la escápula y muchos huesos del cráneo. Constan de dos capas de huesos compacto, separadas por hueso esponjoso y médula. En el cráneo, la capa esponjosa intermedia se denomina diploe.

d) Los *huesos irregulares* están formados por tejido óseo esponjoso y médula dentro de una delgada cubierta de tejido óseo compacto. En esta clase se incluyen los huesos del cráneo que no son planos, las vértebras y los iliacos.

e) Los *huesos sesamoideos* son nódulos de tejido óseo que se desarrollan junto a determinadas articulaciones y en el espesor de ciertos tendones. Por ejemplo, la rótula se encuentra en el tendón del cuádriceps.^{2,4}

1.3 ORGANIZACIÓN MICROSCÓPICA

La sustancia intersticial del hueso esta constituida por dos componentes principales, una matriz orgánica que representa el 35% de la misma, y las sales inorgánicas que comprenden el 65% de su peso seco.

1.3.1 MINERAL ÓSEO:

La sustancia inorgánica del hueso está formada por depósitos submicroscópicos de un tipo de fosfato cálcico, muy parecido al mineral hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$).

El mineral de hueso se deposita probablemente al principio en forma de fosfato cálcico amorfo y más tarde se reordena para formar hidroxiapatita cristalina.

El mineral del hueso contiene cantidades apreciables de ión citrato $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{-3}$ y del ión carbonato CO_3^{-3} . La presencia del ión fluoruro F^- en lugar de OH^- en el cristal de apatita depende básicamente del contenido en fluoruro del agua potable. El magnesio y el sodio, que son constituyentes normales de los líquidos corporales, también están presentes en el mineral del hueso, que hasta cierto punto sirve como un depósito de almacenamiento de estos elementos.

1.3.2 MATRIZ ORGÁNICA

La matriz orgánica ósea está formada por componentes celulares como:

- a) osteoblastos
- b) osteoclastos y osteocitos
- c) colágena tipo I
- d) proteínas no colágenas.

La matriz orgánica junto con la matriz inorgánica (que está constituida por cristales de fosfato y carbonato de calcio llamados hidroxiapatita) conforma así un tejido conectivo mineralizado.

La matriz mineral ósea es única entre los tejidos conectivos debido a que se regenera de manera constante a través de la vida, debido al recambio óseo.

Cuando el hueso se somete a la acción de un ácido débil o de un agente quelante, son extraídas las sales inorgánicas. El hueso desmineralizado de esta forma, pierde la mayor parte de su dureza, pero es todavía bastante firme y flexible. Conserva su forma macroscópica y prácticamente un aspecto microscópico normal. Por otra parte, si se extraen los constituyentes orgánicos de un hueso, los componentes inorgánicos residuales tienen la forma macroscópica del hueso y en cierta medida su topografía microscópica, pero el hueso ha perdido la mayor parte de su resistencia tensil y se vuelve frágil. Así pues, esta claro que la dureza del hueso depende de sus componentes inorgánicos, mientras su gran resistencia y su elasticidad dependen de su matriz orgánica y, particularmente del colágeno.

La colágena es la principal macromolécula de los tejidos conectivos y también es la proteína de mayor abundancia dentro del organismo. Su función más importante es mantener unidas a diferentes células dentro de un organismo multicelular, función que se logra junto con otras moléculas como la elastina y los proteoglicanos. La colágena tipo I

es la principal, aunque no la única forma de colágena en el tejido óseo. Pertenece al grupo de colágenas fibrilares, que característicamente tienen estrías cruzadas que les dan su fuerza ténsil.

La unidad fundamental de la colágena es un monómero llamado procolágena tipo-I. La procolágena tipo-I es una molécula glucoproteica formada por el enrollamiento en hélice de tres cadenas α polipeptídicas, dos α -1(1) y una cadena α -2(1), su cohesión está dada por enlaces de hidrógeno entre glicina y prolina y la otra parte de la molécula está constituida por los azúcares glucosa y galactosa que se fijan en la hidroxilisina. La glicina es el aminoácido más abundante en este tipo de colágena ya que cada tercer residuo que conforma estas cadenas es ocupado por ella, otra tercera parte corresponde a prolina, hidroxiprolina y alanina y el resto incluye todos los demás excepto triptófano y cisteína.

El colágeno maduro es una proteína extracelular pero su síntesis es de inicio intracelular bajo la forma de una molécula precursora llamada preprocolágeno. Este precursor pierde una secuencia guía de 100 aminoácidos (péptido señal) y se transforma en procolágeno y en esta forma, las hidroxilasas de prolina y lisina pueden transformarlas en hidroxiprolina e hidroxilisina respectivamente. Posteriormente, el procolágeno es glicosilado con glucosa o galactosa, en las hidroxilisinas. En la etapa siguiente, se forman puentes disulfuro entre cadenas de procolágeno y se integra una triple hélice que sale de la célula. Después de este proceso intracelular, el procolágeno glicosilado alcanza el exterior; las enzimas extracelulares amino y carboxiproteasas remueven los propéptidos amino y carboxiterminal, donde se encuentran las cisteínas, responsables de los puentes disulfuro (-s-s-) y se forman unidades de tropocolágeno que se ensambla espontáneamente en fibrillas de colágeno inmaduro.^{4,5,6,7} (capítulo 4)

Las proteínas no colágenas constituyen del 10 al 15% del contenido proteico total óseo y una cuarta parte de éstas provienen de la parte externa de la matriz ósea y se absorben de suero, son acídicas y se unen a la hidroxiapatita.

CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS DE PROTEÍNAS NO COLÁGENAS
1.- Proteínas de unión celular
2.- Proteoglicanos
3.- Proteínas gama carboxiladas
4.- Proteínas relacionadas al crecimiento

TABLA: 1.1

1.3.2.1 Proteína de unión celular.

Las células óseas sintetizan cuatro proteínas que afectan a la unión celular; fibronectina, trombospondina, osteopontina y sialoproteína ósea, las tres primeras son fuertes afianzadores de calcio iónico y se encuentran en el espacio extracelular óseo mineralizado.

1.3.2.2 Proteoglicanos.

Los proteoglicanos son macromoléculas que contienen cadenas laterales de glucosaminoglucanos unidos a una proteína central.

Existen dos tipos principales de glucosaminoglucanos:

a) Los sulfatados como el condroitin-sulfato que incluyen los subtipos A (que predomina en hueso), B, C, y el queratan-sulfato.

b) Los glucosaminoglicanos no sulfatados como el ácido hialurónico y la condroitina.

La gran mayoría de glucosaminoglicanos óseos se unen a 2 proteínas centrales pequeñas formando el Proteoglicano-I (PG-I) o Biglican que es más abundante en el hueso en desarrollo y el Proteoglicano-II (PG-II) o Decorina que se encuentra en todas las etapas del desarrollo óseo.

1.3.2.3 Proteínas gama carboxiladas

Las proteínas gama carboxiladas incluyen dos pequeñas proteínas dependientes de la vitamina K. La osteocalcina es una proteína de 5.8 KD que constituye el 2% de las proteínas totales de la matriz, que muestra 3 residuos de ácido γ -carboxiglutámico y que se encuentra en la matriz extracelular unida a hidroxipatita, y la osteopontina que es una sialoproteína de 63 KD fuertemente unida a la hidroxipatita y que contiene una secuencia de fijación celular similar a la de la fibronectina.

1.3.2.4 Proteína relacionada al crecimiento

La hormona del crecimiento estimula la producción de osteoblastos y la síntesis hepática de los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGFs). In vitro, IGFs estimulan la proliferación y diferenciación osteoblastica. La hormona del crecimiento administrada a personas de edad avanzada tiene como resultado un incremento en la densidad ósea de la columna.

Los factores de crecimiento que estimulan la proliferación osteoblastica y diferenciación de células progenitoras son: factores transformadores de crecimiento (FTC- α y FTC- β), proteínas morfogenéticas del hueso, factores de crecimiento parecidos a la insulina tipo I y II, factores de crecimiento de los fibroblastos básicos, factor de crecimiento epidérmico (EGF), y factor- α transformante.^{4,5,7}

1.4 ORGANIZACIÓN CELULAR DENTRO DE LA MATRIZ ÓSEA

1.4.1 EL OSTEOLASTO Y LA FORMACIÓN DE HUESO

El osteoblasto (OB) es la célula de revestimiento óseo responsable de la producción de los constituyentes de la matriz orgánica, es decir, la sustancia fundamental y la colágena y tiene su origen en una célula madre mesenquimatosa. Junto a los osteoblastos se encuentran una o dos capas de células mesenquimatosas que cuando son sometidos a estímulos no bien definidos, proliferan y se diferencian en preosteoblastos y después en osteoblastos maduros, los cuales funcionan mejor en grupos de 100 a 400 células más que de manera individual en los sitios de formación ósea. Son células cuboides con un núcleo y aparato de Golgi prominente.

Los osteoblastos se encuentran sobre la matriz ósea orgánica o matriz osteoide que están formando y aún no se calcifica, y que tiene un período de maduración osteoide aproximado de 10 días. El osteoblasto a nivel ultraestructural se caracteriza por presentar un retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado, con cisternas dilatadas y un contenido granular denso, y un gran complejo de Golgi circular. Los procesos citoplasmáticos sobre el lado secretor de la célula se extienden profundamente en la matriz osteoide y están en contacto con las prolongaciones osteocíticas dentro de sus canaliculos. Así frecuentemente son encontradas uniones complejas entre los osteoblastos a través de hendiduras de unión.

Cuando el osteoblasto termina su etapa secretora se convierte en una célula plana u osteocito.

Los osteocitos se encuentran embebidos dentro de la matriz ósea calcificada, en pequeñas lagunas osteocíticas, que existen en número aproximado de 25,000/mm³ de hueso. Originalmente fueron osteoblastos o células formadoras de hueso que quedaron atrapadas dentro de su propia matriz y que más tarde se calcificó. Tienen comunicación con otros osteocitos y con células de las superficies óseas en el endostio y en el periostio a través de largas prolongaciones ricas en microfilamentos, formando una red de pequeños canales, conocidos como canaliculos, de tal manera que no permanecen totalmente aisladas. El área de la superficie ósea total de los canaliculos y lagunas es de 1000-5000 m² en el adulto y el volumen de líquido extracelular óseo contenido en ellos es de 1.0-1.5 litros.

El espacio que separa la matriz ósea de la membrana celular de los osteocitos y sus prolongaciones a lo largo de los canaliculos se llama espacio periosteocítico.

El destino de los osteocitos es el de ser fagocitados y digeridos juntos con los otros componentes del hueso durante la resorción ósea osteoclastica.

Cuando los OB terminan la formación y mineralización de la matriz ósea, algunos quedan en reposo sobre la superficie de revestimiento y un 10-20 % son atrapados dentro de esta matriz y se transforman en osteocitos.

Característicamente los OB expresan receptores para hormona paratiroidea (HPT), estrógenos(E₂) y Vitamina D (Vit-D), pero no para calcitonina (CT).^{4,5,7}

1.4.1.1 FACTORES LOCALES QUE ACTÚAN SOBRE LOS OSTEOLASTOS

Uno de los aspectos más importantes de los OB, es que regulan la actividad de los osteoclastos (OC); bajo el efecto de la HPT y seguramente de otras hormonas, los OB liberan una serie de factores solubles que afectan la actividad de los OC.

Se ha encontrado que en los sitios de resorción ósea se generan factores locales llamados de acoplamiento; los cuales estimulan una serie de eventos involucrados en la formación ósea. Entre ellos está el factor transformante de crecimiento- β 1, 2 y 3 (TGF β) que es un potente estimulador de la formación ósea y tiene efectos diversos sobre la resorción. Los factores de crecimiento de fibroblastos (FsCF) en sus formas tanto acídica como básica, estimulan directamente la formación de hueso en forma similar al TGF β .

Los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGFs) tanto I como II, se asocian a efectos mitogénicos sobre las células óseas y a la formación de hueso nuevo. La hormona de crecimiento y de manera más notoria la estimulación intermitente con HPT favorecen la acción del IGF-I en el OB, lo que explicaría el efecto anabólico de la HPT cuando es administrada en dosis bajas en estas condiciones.

La acción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) ha sido menos estudiada, dicho factor parece estar involucrado tanto en la formación como en la resorción ósea.

Las proteínas morfogenéticas del hueso de la 1 a la 7 (PsMH) son expresadas por el OB e intervienen en la reparación de fracturas y defectos segmentarios del hueso, sus acciones en el proceso de remodelamiento óseo son aún menos claras que los factores descritos anteriormente y aunque se relaciona con la familia del TGF- β , se les ha encontrado diferentes efectos.

Lo anterior sugiere que los OB tienen un sistema autócrino de regulación que les permite sintetizar y almacenar factores solubles en la matriz ósea, los cuales son liberados durante la resorción de la misma, reestimulando la actividad osteoblástica.⁷

1.4.2 EL OSTEOCLASTO Y LA RESORCIÓN ÓSEA

El osteoclasto cuyo precursor se origina probablemente de la serie monocitofagocitaria, es la célula de revestimiento responsable de la resorción ósea. Morfológicamente es una célula gigante con 4 a 20 núcleos los cuales presentan características morfológicas y cromáticas distintas pudiendo ser redondos y eucromáticos o bien, de contornos irregulares y heterocromáticos lo que refleja la fusión asincrónica de sus precursores mononucleares. El citoplasma es "espumoso" con muchas vacuolas y la zona de contacto con el hueso se caracteriza por un "borde de cepillo" y manchas densas sobre cada lado de la membrana, conocidas como zona de cierre.

Desde el punto de vista ultraestructural esta célula tiene abundantes complejos de Golgi característicamente colocados alrededor del núcleo, mitocondrias y vesículas de transportación cargadas de enzimas lisosomales. El hallazgo más notorio del osteoclasto es la presencia de profundos dobleces de la membrana plasmática en el área que está en contacto con la matriz ósea y que forma el "borde en cepillo"; el cual está rodeado de un anillo de proteínas contráctiles que le sirven para unirse a la superficie y sellar el compartimiento de resorción ósea subosteoclasto, en lo que se conoce como la zona de sellado o de cierre. (Fig. 1.2).

Los osteoclastos son células que contienen anhidrasa carbónica tipo II y generan hidrogeniones que son secretados por el borde de cepillo a través de una bomba de protones dependiente de ATPasa. Los hidrogeniones acidifican el microambiente en la zona sellada por debajo del borde en cepillo y esta permite la acción de las proteasas ácidas que se encargan de disolver los cristales de hidroxilapatita y liberan calcio y fósforo al líquido extracelular.

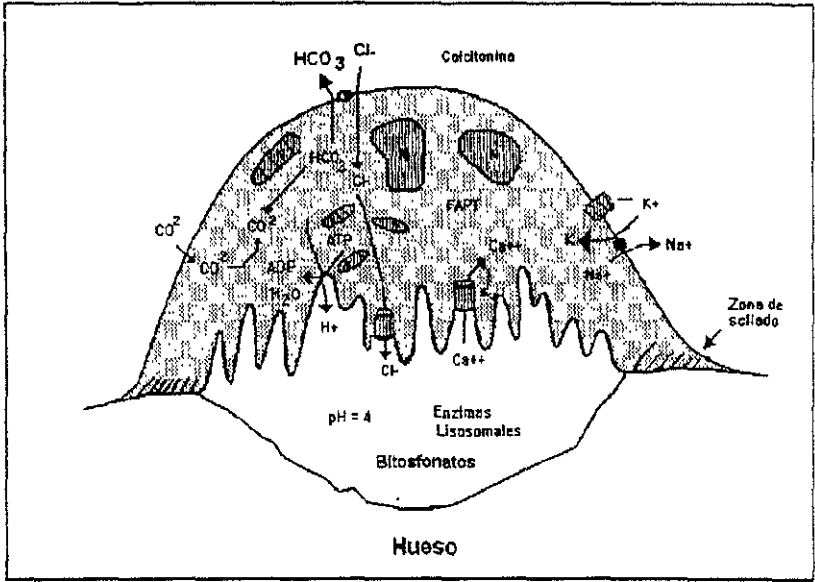


Fig. 1. 2 Modelo de la estructura y actividad de los osteoclastos en la resorción ósea. El modelo muestra las siguientes características; numerosos núcleolos, mitocondrias, anhidrasa carbónica (hidratación de CO_2), canales de calcio y cloro, secreción de enzimas lisosomales, los H^+ , K^+ , ATPasas, receptores de calcitonina, la zona del sellado y el borde en cepillo.⁷

La unión de la célula a la matriz ósea se lleva a cabo por medio de receptores de integrinas que se unen a secuencias específicas en proteínas de la matriz extracelular.

Las enzimas que se encuentran en los lisosomas y en los organelos relacionados, son llevadas a la membrana citoplasmática del borde en cepillo y al ser secretadas al compartimento extracelular, acidifican el medio favoreciendo la resorción ósea de la matriz ósea.

El comportamiento de resorción ósea extracelular es el equivalente funcional de un lisosoma secundario con un pH bajo, que es el óptimo para favorecer la acción de las enzimas lisosomales, las que degradan los componentes de la matriz, permitiendo que los cristales de *hidroxiapatita* sean disueltos.

Al digerirse las proteínas no colágenas, los cristales son movlizados de su unión a la colágena y son disueltos en el ambiente ácido. Las fibras de colágena residual, son digeridas por acción de colagenasas y de catepsinas, liberando productos de degradación como hidroxiprolina, telopéptidos-N-terminal y C-terminal y enlaces de piridinolina, que pueden ser útiles como marcadores indirectos de resorción ósea al ser detectados en orina y más recientemente en suero.

Los OC contienen fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), la cual es liberada a la circulación se utiliza como un marcador de resorción, aunque es muy inestable y su utilidad clínica es limitada.

Se ha observado que algunos proto-oncogenes son necesarios para el desarrollo de la actividad osteoclástica normal, por ejemplo, se requiere de la tirosin-cinasa que es codificada por el oncogen c-src, para la formación del borde en cepillo y la unión de los OC a la superficie del hueso.

Los OC, a diferencia de los macrófagos, no expresan receptores Fc (fragmento cristalino) ni para C_3 (Proteína C_3), son portadores de receptores para CT (calcitonina), estrógenos (E_2) y para interleucina 6 (IL-6), pero no para HPT, o Vit-D.^{7,8}

1.4.2.1 FACTORES QUE ACTÚAN SOBRE LOS OSTEOCLASTOS

El proceso de recambio óseo está regulado por factores que actúan en forma sistémica como la Hormona paratiroidea (HPT), Vitamina D (Vit-D), insulina, hormona tiroidea (HT), hormona de crecimiento, glucocorticoides (GC), andrógenos y estrógenos (E_2). Es evidente que existen varios factores que actúan en forma local, regulando los diversos eventos celulares que se están produciendo en los sitios de remodelación, entre los que se encuentran la interleucina-1 (IL-1) producida por monocitos activados, por OB y células tumorales, así como algunas moléculas relacionadas con ella como la linfotoxina producida por la activación de linfocitos T y el factor de necrosis tumoral (TNF) por macrófagos, ambos tienen efectos sinérgicos estimulando la formación, diferenciación y activación de los OC y sus progenitores, mientras que de manera indirecta, a través de la formación de prostaglandinas, favorecen la resorción ósea en la osteoporosis y en procesos neoplásicos como el mieloma. El factor estimulante del crecimiento (FEC) es considerado, al menos experimentalmente, indispensable para la formación de los OC y en roedores, su deficiencia condiciona osteoporosis. La IL-6, que parece actuar en la fase temprana de la diferenciación de la línea osteoclástica, es requerida para que los OC maduros efectúen la resorción ósea; aunque sus defectos han sido mejor estudiados en la enfermedad de Paget y en los procesos tumorales. Se conoce que cuando hay depuración experimental de E_2 , la IL-6 favorece la actividad de los OC y es probable que intervenga al menos en parte en el desarrollo de osteoporosis, como se ha observado en el hiperparatiroidismo.

Hay otra serie de factores como el interferón gama (γ) que disminuye la resorción ósea al inhibir la proliferación y la diferenciación de los precursores de los OC, aunque ha sido poco estudiado *in vivo* a razón de sus efectos tóxicos. El TGF- β (factor transformante de crecimiento- β 1, 2 y 3), inhibe la formación de los OC aunque también pudiera estimularlos indirectamente ya que favorece la producción de prostaglandinas. El antagonista del receptor de IL-1, inhibe también la formación de OC y la resorción ósea mediada por IL-1 α e IL-1 β y es posible que inhiba la resorción favorecida por otras citocinas que son dependientes de IL-1 como el TNF e IL-6.^{7,9}

CAPITULO 2

El hueso es un tejido dinámico, el cual es capaz de repararse después de un daño y remodelarse en respuesta a los cambios de estrés físico. Las bases para esta adaptabilidad bajo condiciones normales dependen de la relación de la resorción ósea osteoclástica y la formación ósea osteoblástica las cuales juntas constituyen la remodelación ósea. Durante condiciones fisiológicas normales, la cavidad de resorción producida por los osteoclastos es inmediatamente rellenada con una cantidad igual de hueso nuevo producido por osteoblastos, un proceso referido como acoplamiento de resorción y formación de hueso. En otras condiciones, tales como adaptación a una carga mecánica, el mecanismo de acoplamiento se desplaza a favor de más formación que resorción, produciendo una ganancia neta de hueso; este proceso se conoce como un balance positivo de formación de hueso a resorción. Por el contrario, bajo condiciones de enfermedad ósea metabólica o pérdida de hueso por menopausia, el mecanismo de acoplamiento se desplaza a favor de menor formación que resorción, produciendo una pérdida neta de hueso; a este proceso se le conoce como un balance negativo de formación de hueso a resorción. Los estudios en un gran número de laboratorios, se han enfocado en identificar las moléculas "de señal" responsables de mediar los procesos de acoplamiento.

Los estudios dirigidos a examinar la fisiología del acoplamiento han demostrado que el acoplamiento de formación de hueso a resorción es regulado por hormonas sistémicas como la hormona paratiroidea (HPT), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), la 1,25 dihidroxivitamina D₃, hormonas esteroides sexuales así como por factores de crecimiento locales como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF_s), el factor β de crecimiento transformante, y proteínas morfogenéticas del hueso.¹ Tabla 2.1

AGENTES	EFECTOS	
	RESORCION DE HUESO	SOBRE : FORMACION DE HUESO
HORMONAS QUE REGULAN NIVELES DE CALCIO		
Hormona Paratiroidea	↑	↓
1,25-dihidroxitamina D	↑	↓
Calcitonina	↓	-
Glucocorticoides	↓	↓
Insulina	-	↑
Tiroxina	↑	↑
Hormonas sexuales	↓	↑↓++
Hormona de crecimiento	-	↑
FACTORES DE CRECIMIENTO		
Factores de crecimiento parecidos a la insulina.	-	↑
Factor de crecimiento epidémico + TGF α *	↑	↓
Factor de crecimiento de fibroblastos	↑	↓
Factor de crecimiento derivado de plaquetas.	↑	↑
TGF β *	↑↓	↑↓
FACTORES LOCALES		
Prostaglandina E ₂	↑	↑↓+
Interleucina-1*	↑	↑↓+
Factor de necrosis tumoral	↑	↑↓
Factores de crecimiento derivados de hueso (BMP)	-	↑↓
<p>TGF factor transformante de crecimiento; BMP proteína morfogenética del hueso; los efectos directos son enlistados como incremento (↑), disminución (↓) o sin cambio (-) en la resorción o formación ósea. * el incremento puede ser mediado por síntesis de prostaglandinas endógenas.</p> <p>+ Depende de la concentración y presencia de glucocorticoides.</p> <p>++ Efectos que depende de la edad y de la concentración.</p>		

Tabla 2.1 Regulación local y sistémica del metabolismo del hueso²

2. HORMONAS QUE REGULAN LOS NIVELES SERICOS DE CALCIO.

2.1 - Hormona paratiroidea (HPT)

La HPT es una cadena polipeptídica de 84 aminoácidos, con un peso molecular de 9.4 Kda, cuya actividad se debe prácticamente por completo al péptido N-terminal de 34 aminoácidos.

2.1.1 Biosíntesis y secreción de la HPT.

La HPT es sintetizada en las glándulas paratiroideas en forma de una cadena peptídica de 115 aminoácidos, conocida como pre-prohormona (pre-pro-HPT), la cual es escindida para dar un péptido de 90 aminoácidos, la pro-HPT, que es transportado desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de golgi. A continuación, se elimina el hexapéptido N-terminal, quedando una proteína madura de 84 a.a. que es la HPT, la cual se incorpora a los gránulos de secreción, que son transportados a la periferia de la célula para ser secretados. La HPT induce la elevación de calcio intracelular al activarse los canales para calcio. Las células pueden contener al menos 3 canales para calcio que incluyen un canal dependientes del voltaje (L), un canal mediado por receptor y un canal mediado por segundos mensajeros. También el calcio puede entrar a las células a través de un intercambiador $2\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$. Ciertos datos indican que las proteínas que unen guanosina trifosfato (proteínas G) pueden modular la actividad de los canales para calcio dependiente del voltaje (L) con o sin involucrar el AMPc.

La HPT estimula la fosfolipasa C en las células, lo cuál produce la generación de diacilglicerol y 1,4,5 inositol trifosfato (IP_3). El diacilglicerol activa la proteína C y se ha demostrado que la estimulación que la proteína C causa un aumento en el anti - transporte Na^+/H^+ , en un medio alcalino intracelular, por lo que el Na^+ intracelular aumenta y este estimula el intercambiador $2\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$.³ (Figura 2.1) , provocando el flujo de calcio al interior de las células.

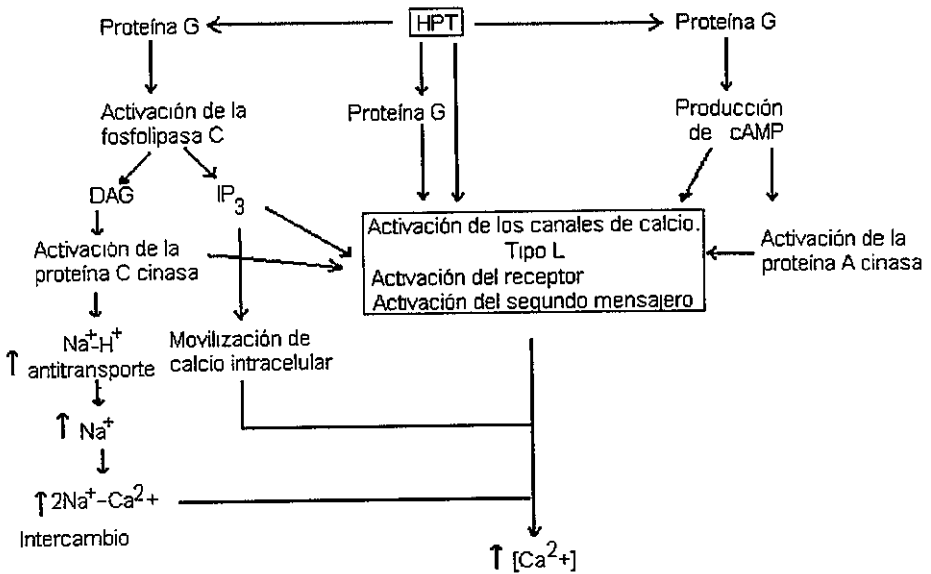


Figura 2.1 La regulación de la secreción de HPT no depende de el control hipofisiario sino de mecanismos de retroalimentación negativo, su secreción muestra una relación directa con el grado de hipocalcemia.

Hasta donde sabemos, el $[Ca^{++}]$ sanguíneo es regulado por un sistema puramente humoral sin ninguna asa que involucre el sistema nervioso. Podemos considerarlo compuesto de 2 subsistemas: uno que regula contra aumentos periódicos en la entrada de calcio siguientes a la ingestión de alimentos, y otro que mantiene la calcemia constante en la ausencia de absorción intestinal, regulando contra las continuas disminuciones renales. El primero tiene un receptor e integrador: las células C de la glándula tiroides, la cuál por la secreción de la calcitonina (TCT) ejerce una acción de retroalimentación negativa sobre la absorción intestinal de calcio (entrada) y una acción de anteroalimentación positiva sobre los procesos de almacenamiento de calcio en el hueso y sobre la excreción de calcio por el riñón (salida de calcio ingerido). Este sistema opera solo durante la defensa contra la hipercalcemia que podría seguir a una ingestión de calcio. Hay muy poca circulación de calcitonina durante la normocalcemia. Por el contrario el otro sistema esta siempre funcionando. Hay una concentración sustancial de hormona paratiroidea en la sangre normocalcémica, la cual incrementa con la hipocalcemia y llega a ser indetectable a una hipercalcemia de 12 mg/dL. En otras palabras, el umbral para la secreción de calcitonina es de 10 mg/dL arriba del cual su secreción es directamente proporcional a la calcemia; el umbral para la secreción de la PTH es alrededor de 12 mg/dL abajo del cual su secreción es inversamente proporcional a la calcemia.^{4,5}

Así este segundo sistema puede considerarse que tiene como entrada la liberación de calcio desde el hueso, como salida la excreción renal de calcio y como receptor-integrador la glándula paratiroidea, la cual ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación ósea y una anteroalimentación positiva sobre la excreción renal de calcio. Tiene también un efecto de retroalimentación negativa, aunque de lento desarrollo, sobre la absorción intestinal de calcio; éste es el resultado de la estimulación por la HPT de la síntesis de 1,25 dihidroxicolecalciferol ($1,25(OH)_2D_3$) en el riñón. Este metabolito de la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio. Por lo tanto, la hipocalcemia aumenta la secreción de la HPT, la cual aumenta la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$, la que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio (retroalimentación negativa).⁴ Fig. 2.2

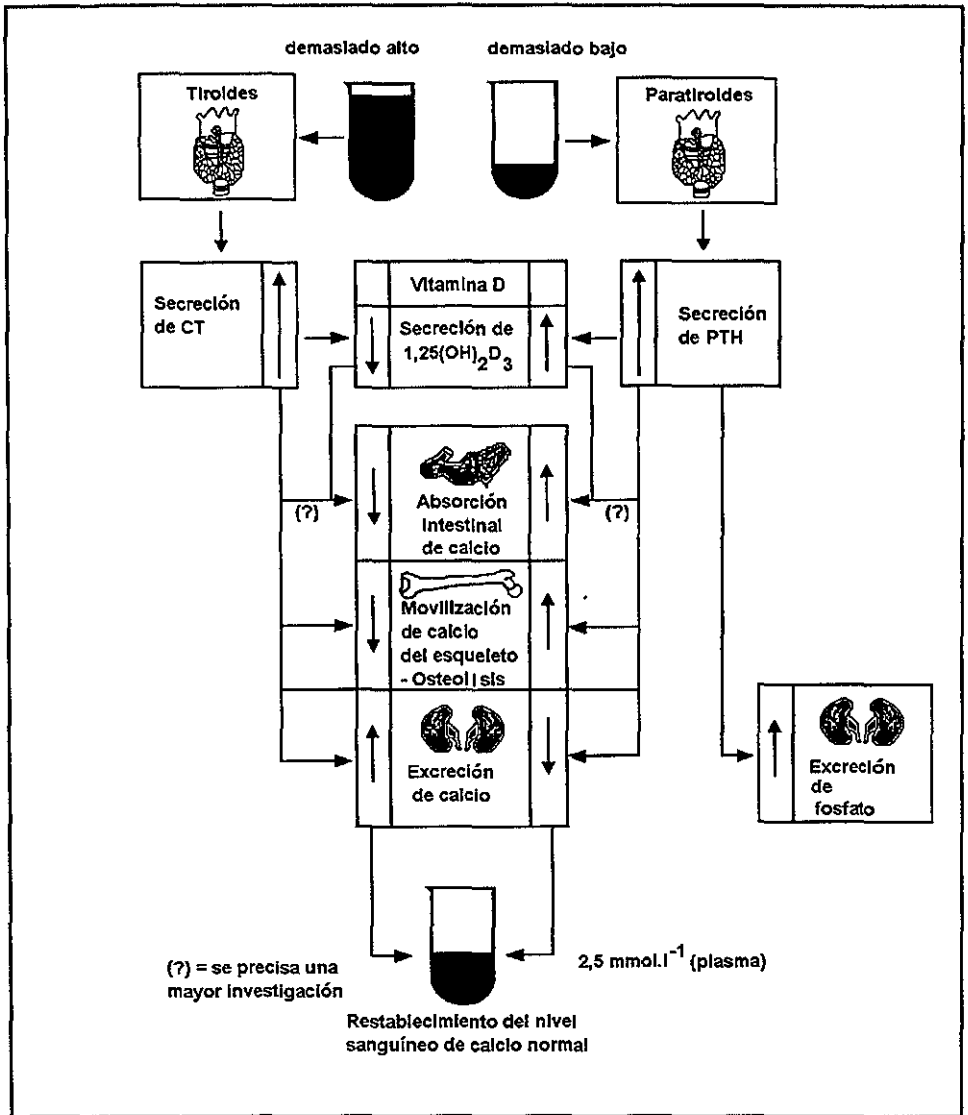


FIGURA 2.2 Principales mecanismos que regulan la homeostasis del calcio.⁵

2.2. PTHrP (PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PTH)

La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) fue identificada en 1980 como producto de un tumor que tiene la capacidad de activar los receptores para la HPT y causar hipercalcemia. Como la HPT, la PTHrP incrementa la resorción de hueso y la reabsorción túbulo renal de calcio, además de tener acción fosfática.⁶

La PTHrP es la causa principal de hipercalcemia en pacientes con cáncer. En los pacientes con tumores sólidos y con hipercalcemia, al menos en el 80% se incrementa la concentración de PTHrP sérica. Así, la hipercalcemia en los pacientes con cáncer tiene una base predominantemente humoral en lugar de la destrucción local del hueso debido a metastasis.

2.2.1 Papel fisiológico de la PTHrP.

En contraste con la PTH, la cual únicamente se encuentra en las glándulas paratiroides, la PTHrP se encuentra en muchos tejidos tanto en el feto como en el adulto. Tabla (2.2) Esta amplia distribución sugiere una gran diversidad de papeles que juega la PTHrP.

Efecto y órgano blanco de la PTHrP.

Sitio	Efecto propuesto
1.- Tejido mesenquimatoso	
a) Cartilago:	Promueve la proliferación de condrocitos; inhibe la diferenciación terminal y apoptosis de condrocitos.
b) Hueso:	Estimula o inhibe la resorción de hueso
c) Músculo liso: sistema vascular, Miometrio, Vejiga urinaria	Se libera en respuesta a la tensión, relaja el músculo liso.
d) Músculo cardiaco:	Estímulo cronotrópico positivo, estímulo inotrópico indirecto positivo.
e) Músculo esquelético:	Desconocido
2.- Tejido epitelial	
a) Mamario:	Induce morfogénesis de la ramificación, se excreta en la leche, posible papel en la lactación
b) Epidérmico:	Desconocida
c) Foliculos pilosos:	?
d) Intestino:	Desconocida
e) Esmalte de los dientes:	Induce la resorción osteoclastica
3.- Tejidos endócrinos	
a) Glándulas paratiroides:	Estimula el transporte de calcio en la placenta
b) Islole pancreático:	Estimula la secreción de insulina y el crecimiento somático
c) Pituitaria:	Desconocida
4.- Placenta.	Transporte de calcio ?
5- Sistema nervioso central.	Liberación desde las neuronas del cerebro en respuesta a la activación de los canales de calcio tipo-L; receptores en el cerebelo, hipocampo e hipotálamo.

TABLA 2.2 Efecto y órgano blanco de la PTHrP

2.2.2 Desarrollo del cartílago

En la fase de cartílago de la formación de hueso endocondral, las células del cartílago (condrocitos) forman el modelo para el futuro hueso. Como parte de este proceso inicialmente, el condrocito prolifera y cuando la fase de proliferación ha terminado, el condrocito progresa a un estado diferenciado terminal, en el cual primero se hipertrofia y cambia su programa de síntesis de proteína de la matriz (Por ejemplo de colágena tipo II a colágena tipo X), a mineralización de la matriz y finalmente sufren una muerte celular programada o apoptosis. Posteriormente, la mineralización rudimentaria es invadida por células óseas, las cuales reabsorben el cartílago y lo reemplazan con hueso.

En ausencia de PTHrP, los condrocitos no proliferan normalmente, dando lugar a huesos más cortos. Su diferenciación es acelerada, así que la matriz extracelular es mineralizada prematuramente y ellos sufren apoptosis temprana. En ratones que sobrepasan la PTHrP en cartílago, la maduración de los condrocitos se ve seriamente retardada, la apoptosis suspendida y las islas de condrocitos persisten dentro del hueso maduro. En conclusión la acción fisiológica de la PTHrP en el cartílago es acelerar el crecimiento de las células del cartílago y oponerse a su progresión a un estado terminal diferenciado.⁵

2.3. CALCITONINA

La calcitonina, conocida inicialmente como tirocalcitonina, se descubrió en 1961, se postuló su existencia como una hormona que producía hipocalcemia debido a que la perfusión del cuello con niveles elevados de calcio daba lugar a una disminución más rápida del nivel plasmático de calcio que la que se observaba después de la extirpación de las glándulas paratiroides solamente. Por lo tanto, tenía que existir una hormona que disminuyera de forma activa los niveles de calcio. Esta hormona es producida por las células claras del tiroides, que tienen su origen en la cresta neural. La calcitonina es una cadena polipeptídica simple de 32 aa. La prolina del extremo carboxilo está bloqueada con un grupo amida, que es necesario para su actividad.

2.3.1 Síntesis y regulación de la calcitonina.

La biosíntesis molecular de la calcitonina es muy compleja y se conoce poco. La síntesis se produce sobre todo a partir del gen de la α -calcitonina que se encuentra en el cromosoma 11, localizado entre los genes para la lactosa y la HPT. El gen tiene 6 exones a partir de los cuales se obtiene calcitonina, katecalcina y otros. La katecalcina se sintetiza y se segrega en cantidades equimoleculares con la calcitonina. En el cromosoma 11, existe un gen que codifica un péptido relacionado con el gen de la calcitonina y que se encuentra principalmente en el sistema nervioso. La regulación de la secreción de calcitonina por el calcio es contraria a la de la HPT. La secreción de calcitonina es estimulada por la hipercalcemia e inhibida por la hipocalcemia. Además, la gastrina y la colesistocina estimula la secreción de calcitonina, lo que ha llevado a la hipótesis de que la calcitonina puede ser especialmente importante para el control de las alteraciones del equilibrio del calcio relacionadas con la ingesta.

La calcitonina produce un descenso rápido de los niveles plasmáticos de calcio en los animales que tienen una tasa elevada de recambio óseo. Por ejemplo, cuando se administra a un niño, la calcitonina produce hipocalcemia. En los adultos que normalmente no tienen tasas altas de recambio óseo, los niveles fisiológicos de calcitonina no tienen efectos sobre el calcio. El efecto hipocalcémico de la calcitonina

parece estar mediada principalmente por un efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclástica lo que evita la resorción ósea por estas células. Parece que la calcitonina protege al esqueleto durante periodos de estrés intenso, como el crecimiento y la lactancia. El nivel de calcitonina disminuye después de la menopausia, momento en que la osteoporosis se hace más prevalente.

La calcitonina ejerce su efecto biológico sobre los osteoclastos mediante su unión al receptor específico, una glupoproteína de peso molecular de 80,000 Daltons. El receptor esta acoplado a la adenil ciclasa y , por lo tanto, la calcitonina aumenta los niveles intracelulares de AMPc.⁷

2.4. Vitamina D

La hormona secosteroide 1,25 dihidroxivitamina D₃(1,25(OH)₂ D₃) es el metabolito más activo de la vitamina D. Es reconocida como el principal mediador dentro de la esfera de acción de la vitamina D, en la regulación del metabolismo óseo y mineral del ser humano.

2.4.1 METABOLISMO DE LA VITAMINA D

2.4.1.1 Activación metabólica

La vitamina D es sintetizada en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol en una reacción catalizada por la luz ultravioleta, y además puede obtenerse de la dieta y transportarse a la corriente sanguínea desde el intestino. El transporte de sus metabolitos en la sangre se realiza a través de la unión no covalente a las proteínas que unen vitamina D, esta proteína originalmente se denominó "componente específico de grupo" o "proteína Gc".

Posteriormente el 7-dehidrocolesterol sufre un procesamiento en el hígado, el cuál consiste en una hidroxilación de la vitamina D₃ en el carbono 25 para obtener 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃). Este paso metabólico no esta sujeto a regulación.

El segundo sitio de transformación de la vitamina D es el riñón, donde la enzima 25(OH)D₃-1 α hidroxilasa introduce un grupo hidroxilo en la posición α del carbono 1 del anillo A. La actividad de la 1 α hidroxilasa, la cual es una hidroxilasa esteroide citocromo P-450 de clásica función mixta, ocurre en el tubulo contorneado proximal y tubulos rectos de la nefrona del riñón. La reacción produce el metabolito activo 1 α ,25(OH)₂D₃, cuya actividad biológica es de 500 a 1000 veces más allá que el precursor 25(OH)D₃.^{8,11}

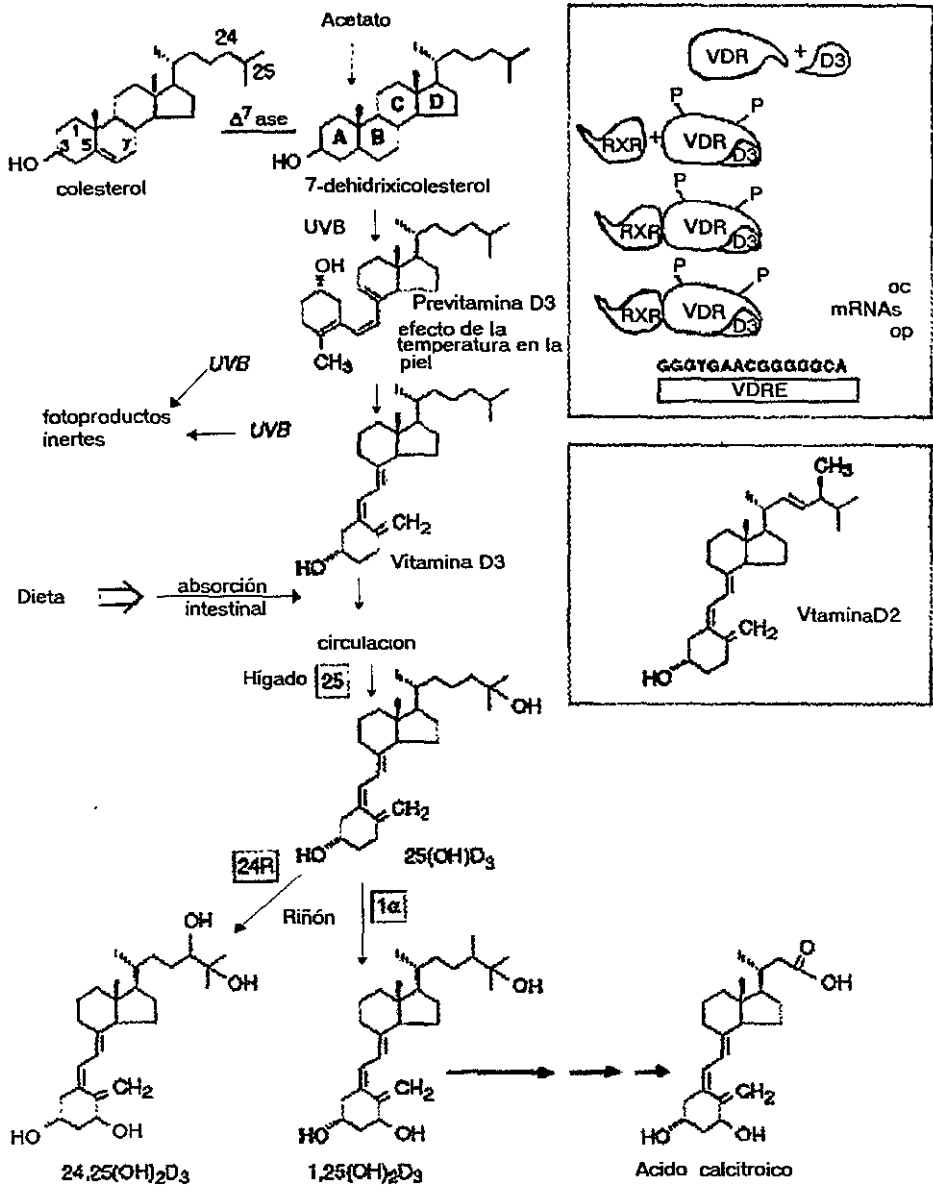


FIGURA 2.3 Síntesis de vitamina D⁸

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ entra a la circulación y es reconocida por tejidos blanco, los cuales poseen un receptor nuclear específico para la vitamina D (VDR). El VDR, es un miembro de la superfamilia de receptores para esteroides, el cual interactúa con la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ lo que provoca la fosforilación del complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR. Este complejo interactúa con el receptor X de ácido retinoico (RXR) para formar un heterodímero, el cual a su vez interactúa con el elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE) en el núcleo. En el hueso, esta interacción incrementa la expresión de ARNm(s) para osteocalcina (OC) y para osteopontina (OP).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede sufrir múltiples hidroxilaciones en su cadena lateral, lo que da lugar a la formación de un ácido calcitriólico soluble en agua biológicamente inactivo.

El riñón también produce un segundo metabolito dihidroxilado a partir del $25(\text{OH})\text{D}_3$, el $24(\text{R}), 25$ dihidroxivitamina D_3 .

Bajo circunstancias de carencia de vitamina D el riñón produce únicamente $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sin embargo si el suplemento de vitamina D es adecuado, el riñón produce ambos el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el $24(\text{R}), 25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

2.4.1.2 Regulación de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a la hormona activa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ esta sujeta a estricto control, así la liberación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ desde el riñón esta regulada por las necesidades de calcio del organismo. El principal regulador de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la hormona paratiroidea y el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La hormona paratiroidea estimula la actividad de la 1α -hidroxilasa a través de un efecto directo sobre las células del riñón, mientras que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la actividad de esta enzima. La inhibición por retroalimentación del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es ejercida directamente sobre el riñón. Otros factores determinantes sobre la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la restricción de fosfato y la hipofosfatemia, los cuales provocan un incremento en su concentración.

2.4.1.3 Producción extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Originalmente se asumía que la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ocurría exclusivamente en el riñón, posteriormente se demostró su producción en forma ectópica en humanos bajo ciertas condiciones. La mejor evidencia es la hipercalcemia presentada en pacientes con sarcoidosis o tuberculosis, los cuales eran anéfricos o con enfermedad renal terminal, durante la hipercalcemia. También durante el embarazo hay síntesis ectópicas de esta hormona, lo que probablemente contribuye al incremento de los niveles circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La explicación de la síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en pacientes anéfricas que no están embarazadas y además están libres de una enfermedad secundaria, reside en la localización de la 1-hidroxilasa extrarrenal, identificada en tejido granulomatoso, incluyendo los macrófagos que pueden ser la fuente del exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ encontrada en la sarcoidosis.

2.4.1.4 El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el metabolismo mineral.

Con respecto al metabolismo del calcio, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ conjuntamente con la hormona paratiroidea y la calcitonina ejercen su acción sobre los tejidos blanco: hueso, glándula paratiroidea, riñón e intestino (fig 2.4).^{8,11}

2.4.1.4.1 Hueso

El tejido óseo sufre constante remodelación bajo condiciones normales. La resorción de hueso mediado por los osteoclastos se encuentra en equilibrio con la formación de nuevo hueso mediada por los osteoblastos.

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula la mineralización ósea indirectamente, al proveer minerales para su incorporación en la matriz ósea al incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo. Por otro lado, los osteoblastos, los cuales poseen receptores para el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, son probablemente las células blanco primarias, ya que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modula la proliferación de osteoblastos y la producción de fosfatasa alcalina, incrementa la síntesis de la proteína ácido γ -carboxiglutámico del hueso derivada de los osteoblastos (osteocalcina) y de la proteína ácido γ carboxiglutámico de la matriz y regula la producción de colágena tipo I.

2.4.1.4.2 Glándulas paratiroides

La hormona paratiroide es un importante estimulador de la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Los niveles séricos elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ provocan una disminución en la liberación de la PTH a través de dos diferentes mecanismos. Una larga asa de retroalimentación se establece por medio del incremento de las concentraciones séricas de calcio, el cual representa una señal inhibitoria para la secreción y producción de PTH.

En una corta asa de retroalimentación, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe directamente la síntesis de la PTH a través de la interacción con el gen de la hormona prepreparatiroidea.

2.4.1.4.3 Riñón

Probablemente el efecto más importante del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre el riñón es la inhibición de la actividad de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ - 1α -hidroxilasa, con la que disminuye la biosíntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este efecto es acompañado de la estimulación de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ -24-hidroxilasa.

También se ha implicado a la hormona en la regulación de la excreción renal de calcio y fosfato.

2.4.1.4.4 Intestino

El derivado $1,25$ dihidroxivitamina D_3 es transportado a la mucosa intestinal, donde induce la síntesis de un RNAm específico que a su vez produce la síntesis de una proteína transportadora de calcio. Esta proteína facilita la captación del calcio de la dieta por la mucosa intestinal.^{9,11}

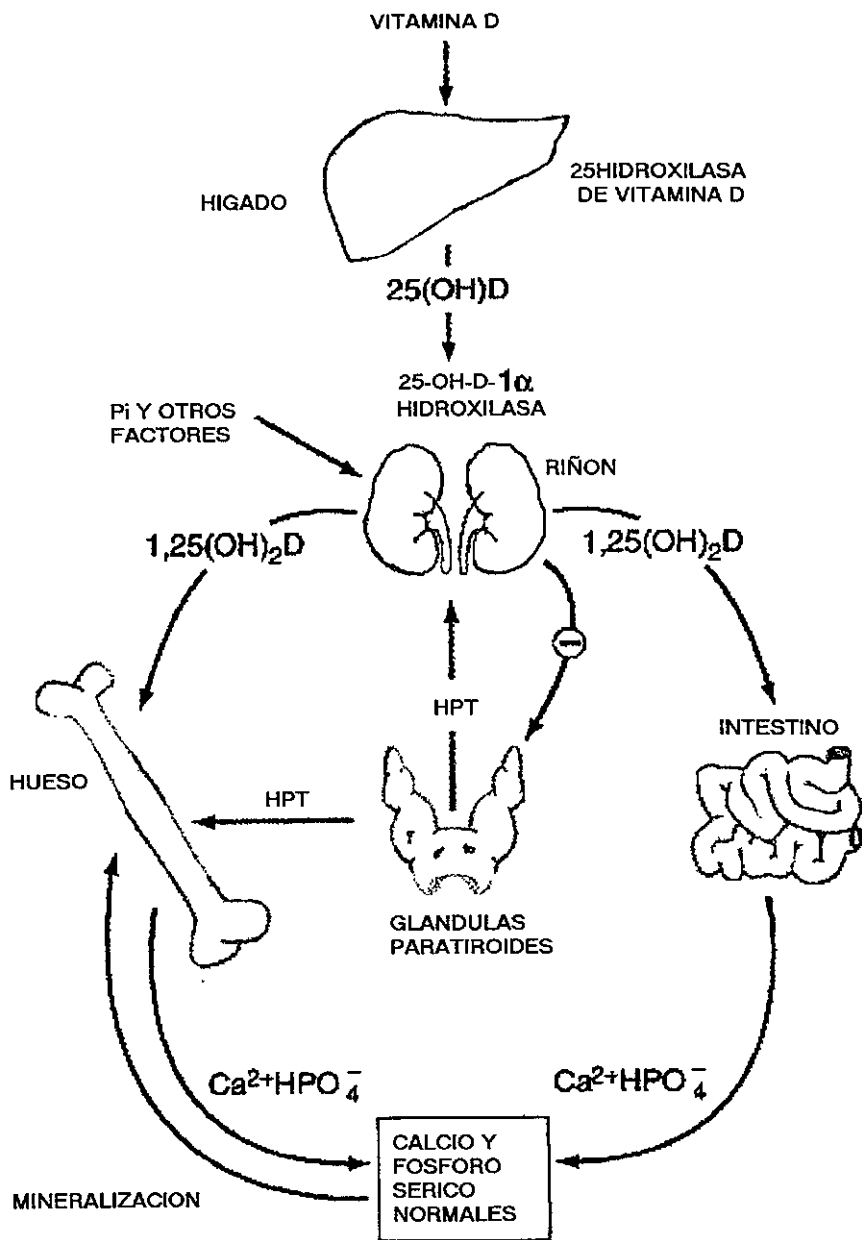


Fig 2.4 Órganos blanco de la vitamina D

2.5 Factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF)

De entre las moléculas potenciales de señalización, hay varias características del sistema de IGF que las hacen candidatos atractivos para mediar el acoplamiento de resorción y formación de hueso.

Estas características son las siguientes:

- El IGF-I e IGF-II se ha encontrado en extractos de huesos de diferentes especies y los IGFs son los factores de crecimiento más abundantes almacenados en el hueso.
- Se ha demostrado que los IGFs son de los mitógenos más abundantes producidos por líneas celulares de osteoblastos y esta producción esta regulada por efectores locales y sistémicos del metabolismo óseo.
- Al agregar IGFs en forma exógena en líneas celulares de osteoblastos, se estimula las funciones de proliferación y diferenciación.
- Los IGFs contribuyen en un 40-50 % del total de la proliferación de células basales en cultivos libres de suero de líneas celulares de osteoblastos.
- Se ha demostrado que los IGF se producen en los osteoclastos y los IGFs a su vez realizan la formación de osteoclastos desde sus precursores.

Componentes del sistema de IGF en el hueso.

Los estudios sobre aspectos básicos del sistema de IGF en hueso, revelan que el sistema de IGF es complejo e involucra un cierto número de componentes, los cuales incluyen:

- IGF-I
- IGF-II
- Receptor para IGF tipo I
- Receptor para IGF tipo II
- Proteínas de unión de IGF (IGF BPs)
- Proteasa de IGF BP

Los efectos de los IGF son llevados a cabo a través de las interacciones con el receptor.

Los receptores para IGF residen en la membrana celular, y la mayor parte de ellos, incluyendo el receptor para IGF-I, son tirosin cinasas, lo cual significa que ellos adicionan grupos fosfato a residuos de tirosina de las proteínas que son su sustrato. Uno de los sustratos del receptor para IGF-I es el receptor mismo, así en respuesta a la unión de IGF-I o IGF-II, el receptor sufre autofosforilación.

El receptor de IGF-I también fosforila otros sustratos para iniciar una señal en cascada al núcleo. El principal sustrato para la fosforilación del receptor para IGF-I es también el sustrato principal para el receptor de insulina, una proteína llamada "sustrato 1 para el receptor de la insulina" (IRS-1) con 21 sitios potenciales para la fosforilación de tirosina. Una vez que las tirosinas en el IRS-1 son fosforiladas, varias proteínas con una secuencia particular de aminoácidos (Homología 2 Src o dominios SH₂) son capaces de unirse a ellos y extender la señal de cascada. Una de las proteínas SH₂ que se une a IRS-1 es llamada Grb2 (proteína de unión a receptores de factores de crecimiento). La unión de Grb2 a IRS-1 permite la unión a Grb2 de SOS un factor de intercambio de nucleótidos guanidil. Esta unión activa una proteína que une GTP (Ras). La activación de la Ras recluta una serina/treonina cinasa, Raf, a la membrana plasmática, donde la proteína Raf se activa. Raf fosforila y activa la cinasa de la proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa de la MAP cinasa), y esta a su vez fosforila a la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasa). Los sustratos para la MAP cinasa incluye a los factores de transcripción, las proteínas del núcleo que directamente regulan la expresión de los genes.

Una segunda serie de eventos que ocurren en paralelo, se inicia también cuando el receptor para IGF-I fosforila al IRS-1. La subunidad reguladora (p85) de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3 cinasa) se une a las tirosinas fosforiladas del IRS-1. Esta unión activa la subunidad catalítica de la PI-3 cinasa (P110), la cual fosforila sustratos de tipo lipídico.

Posteriormente se activa la cinasa p70S6, cuyos sustratos incluye proteínas ribosomales, las cuales probablemente tienen efecto directo sobre la traducción de proteínas.¹⁰

La actividad de los IGFs en el microambiente del hueso depende no solo de la cantidad de IGFs producidos sino también de los tipos y cantidad de las IGFBP, las cuales pueden ya sea inhibir completamente o potenciar la actividad mitogénica de los IGFs. Así, IGFBP-5, es la proteína más almacenada en el hueso humano y es un estimulador de IGF induciendo proliferación celular en el hueso. También las células del hueso humanas producen proteasas específicas de IGFBP, las cuales reducen o eliminan la acción de una IGFBP dada. (Fig 2.5)¹

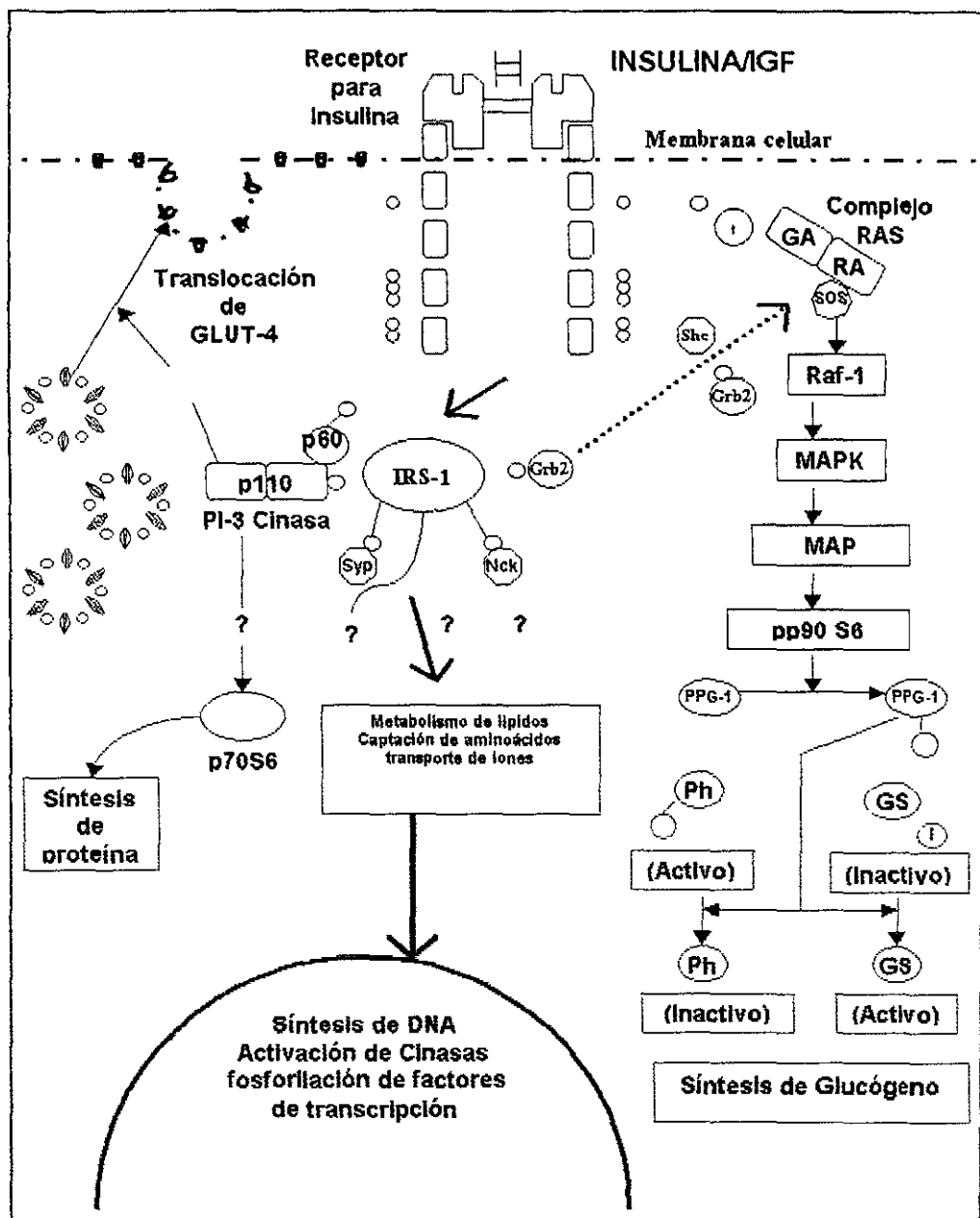


Fig 2.5 Factores de crecimiento parecidos a la insulina.

CAPITULO 3

3. El hueso como depósito de calcio movilizable.

Es de gran importancia el calcio en las funciones vitales del organismo; ya que es esencial para la actividad de muchas enzimas, e indispensable para mantener la cohesión entre las células y para la permeabilidad de las membranas celulares. Es necesario para la contracción de los músculos y para la coagulación de la sangre. No es por lo tanto sorprendente que existan mecanismos homeostáticos del organismo que regulen la concentración del calcio plasmático con notable constancia (9-11 mg/dL).

La mayor parte del calcio del organismo está almacenado en el hueso en forma de cristales de hidroxilapatita. Sin embargo, no todos los huesos contribuyen a este intercambio. La forma más lábil de calcio se encuentra en las osteonas que se han formado recientemente y que aún no están mineralizadas. Son precisamente estas unidades las más sensibles a las variaciones iónicas que se producen en los líquidos del organismo. La remodelación continua a que está sometido el esqueleto del individuo adulto proporciona una reserva de osteonas jóvenes que pueden responder a los mecanismos de regulación homeostática liberando o captando calcio.

La pérdida de la homeostasis del calcio dan lugar a la hipercalcemia y a la hipocalcemia.

3.1. *Hipercalcemia* (fig. 3.1)

La hipercalcemia puede ser una manifestación de una enfermedad grave tal como cáncer o puede ser detectada mediante una prueba de laboratorio en un paciente quien no tiene una enfermedad aparente. Cuando la hipercalcemia se presenta se debe establecer un diagnóstico definitivo y las causas de hipercalcemia son numerosas (tabla 3.1), pero el hiperparatiroidismo y el cáncer abarca el 90% de los casos.

La hipercalcemia puede provocar fatiga, depresión, confusión mental anorexia, náusea, vómito, constipación, defectos túbulo renal reversibles, intervalo QT corto y arritmias.

Clasificación de las causas de hipercalcemia.	
I.	Relacionada a la hormona paratiroidea
A.	Hiperparatiroidismo primario
1.	Adenomas solitarios
2.	Neoplasia endocrina múltiple
B.	Terapia con litio
C.	Hipercalcemia familiar hipocalciúrica familiar
II.	Relacionada a malignidad
A.	Mediada por calcitriol
B.	Mediada por PTHrP
C.	Mediada por IL-1, TNF α y β , prostaglandina y PTHrP
III.	Relacionada a la vitamina D
A.	Intoxicación por vitamina D
B.	\uparrow 1,25(OH) $_2$ D; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
C.	Hipercalcemia idiopática de infancia
IV.	Asociado con un alto recambio óseo
A.	Hipertiroidismo
B.	Inmovilización
C.	Intoxicación por vitamina A
V.	Asociada con falla renal:
A.	Hiperparatiroidismo secundario severo
B.	Intoxicación por aluminio
C.	Síndrome leche-alcalinos

TABLA 3.1¹

3.1.1 Hipercalcemia asociada a la HPT

3.1.1.1 El hiperparatiroidismo primario es una alteración generalizada en el metabolismo del hueso, calcio y fosfato debido a un incremento en la secreción de la hormona paratiroidea. El incremento de la secreción de la HPT es debido a un neoplasma o adenoma de las glándulas paratiroideas y raramente un carcinoma.

El hiperparatiroidismo hereditario puede ocurrir, formando parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN), que puede clasificarse en MEN 1 y MEN 2. La MEN 1 incluye hiperparatiroidismo y tumores de la pituitaria y del páncreas. La MEN 2 consta de hiperparatiroidismo, feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides.

3.1.1.2 Terapia con litio

El litio utilizado en el manejo de la depresión y otros trastornos psiquiátricos causa hipercalcemia en un 10% de los pacientes.

3.1.1.3 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

El defecto primario es un daño en el sensor de los niveles de calcio sanguíneo por las glándulas paratiroideas y el túbulo renal, lo cual produce una secreción inapropiada de la HPT y una reabsorción renal excesiva de calcio.

3.1.2. Hipercalcemia asociada a malignidad

3.1.2.1 Mediada por HPTrP

En muchos pacientes con hipercalcemia humoral de malignidad (HHM). La producción de HPTrP por tumores, provoca las características del síndrome, las cuales incluyen: reabsorción túbulo renal de fosfato, incremento de la resorción ósea osteoclastica, incremento del AMPc nefrogénico y reabsorción tubular de calcio.²

	TIPO DE TUMOR	SITIO DEL TUMOR	MEDIADOR	MODO DE ACCIÓN
HUMORAL	Epidérmico Renal Senos	Localizado	PTHrP	Humoral sistémica
MEDIADA POR CALCITRIOL	Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin	Variable	Calcitriol	Humoral sistémica
OSTEOLITICA LOCAL	Pulmón Senos Mieloma	Metástasis a hueso	IL-1 TNF α y β prostaglandinas HPTrP	Parácrino local

TABLA 3.2 Clasificación de hipercalcemia asociada a malignidad

3.1.2.2 Mediada por calcitriol

El riñón es normalmente la única fuente de calcitriol circulante, el cual es producido por la enzima renal 1α hidroxilasa, que depende totalmente de la secreción de la HPT. Esta dependencia se ve reafirmada por hipocalcemia severa, en los cuales la HPT debe estar incrementada.

Sin embargo, en los pacientes con hipercalcemia mediada por calcitriol presentan niveles bajos de HPT, por lo que la 1α hidroxilasa de origen renal dependiente de HPT no se produce. El tejido responsable de la síntesis de 1α hidroxilasa de origen extrarrenal y con ello del calcitriol y de la hipercalcemia es el tejido linfóide.

Estos tejidos están compuestos de células de linfoma maligno y células inflamatorias no malignas. Una de estas células de la inflamación son los macrófagos, los cuales tienen actividad de 1α hidroxilasa y son responsables de la producción de calcitriol, lo que causa hipercalcemia.

3.1.2.3 Osteolítica local mediada por IL-1, TNF α y β , prostaglandina y HPTrP.

Los tumores con metástasis a hueso secretan un número de mediadores capaces de actuar sobre los osteoblastos y osteoclastos.

3.1.2.4 Hipercalcemia mediada por vitamina D

La hipercalcemia asociada a una acción anormal de la vitamina D puede ser debido a una excesiva ingestión de vitamina D o a un metabolismo anormal de la vitamina D

El mecanismo de la hipercalcemia es una excesiva producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como consecuencia de un incremento de sustrato para la 1α hidroxilasa.

En la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, se cree que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se sintetiza en macrófagos u otras células del granuloma.

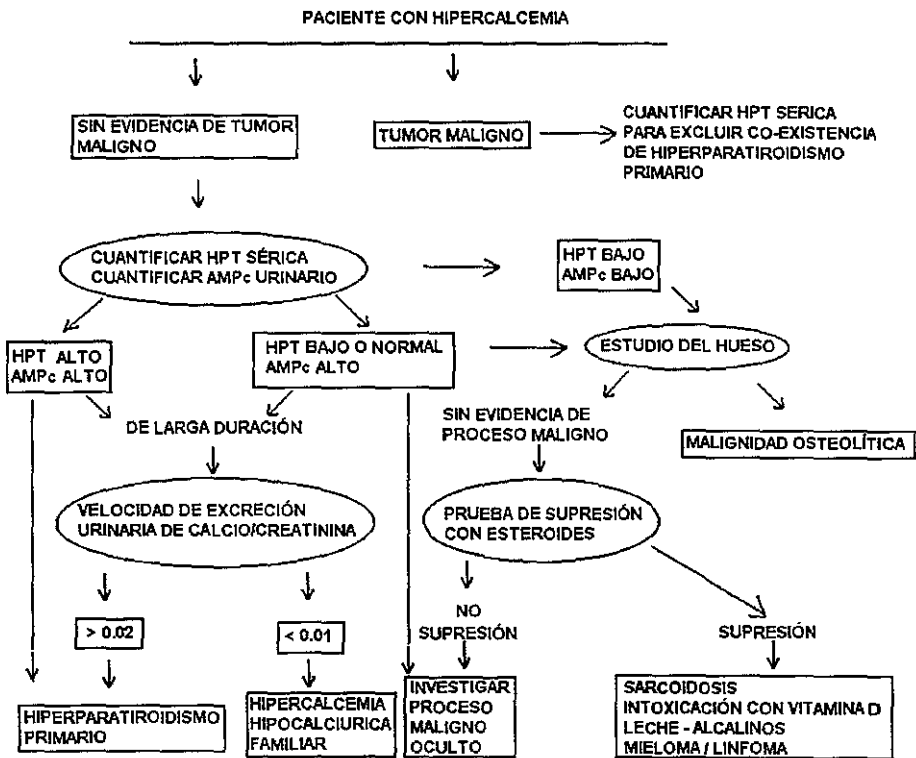


FIGURA: 3.1 Hipercalcemia

3.2 HIPOCALCEMIA (Fig. 3.2)

El componente biológicamente importante de la concentración plasmática total de calcio es la concentración de calcio libre ionizado. El cambio en la concentración total del calcio debido a alteración en la fracción de calcio en complejo o unido a proteínas no se debe considerar como trastorno primario del metabolismo del calcio. Aunque se puede utilizar un electrodo selectivo de iones para medir directamente la concentración de calcio ionizado, esta técnica por lo general no se encuentra disponible en laboratorios clínicos. En su lugar, se estima la concentración de calcio ionizado del total de la concentración plasmática del calcio, corregida para cualquier alteración en la concentración plasmática de albúmina o del pH. La concentración plasmática total del calcio disminuye en 0.75 mg/dL para una reducción de 1 g/dL en la concentración plasmática de albúmina y en 0.16 mg/dL por cada 0.10 unidades de elevación en el pH arterial. Con estas consideraciones, la hipocalcemia se diagnóstica cuando la concentración plasmática total de calcio es menor de 8.5 mg/dL.

Un pequeño cambio relativo en la distribución de calcio puede resultar en una evidente hipocalcemia. De manera alterna dada la fuerte dependencia de HPT para la homeostasia del calcio, una deficiencia en la actividad de esta hormona (con cambio secundario en el metabolismo de la vitamina D) puede afectar las funciones renal, intestinal y ósea, para alterar el equilibrio normal de la absorción y la excreción de calcio.

Por lo tanto, los trastornos hipocalcémicos se pueden clasificar en:

- 1.- Aquellos en que se ha eliminado de la sangre el calcio ionizado por varios factores.
- 2.- Aquellos en que hay una acción deficiente de HPT debido a la disminución de la secreción o de la respuesta del órgano blanco a ella.

3.2.1. Aumento en el secuestro de calcio.

3.2.1.1 Hiperfosfatemia

Puede generar de manera endógena, una carga de fósforo, durante la quimioterapia de un gran linfoma pobremente diferenciado (parte del síndrome de lisis tumoral). El fósforo exógeno también se administra como en los antiácidos o en la hiperalimentación. Incluso, cuando la carga de fósforo en la dieta no es excesiva, la insuficiencia renal crónica o aguda (IFG < 30 mL/min.) esta relacionada de manera predecible con la hiperfosfatemia. La disminución en la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ en la insuficiencia renal crónica, empeora la hipocalcemia. El bajo índice de producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ se debe a cambios estructurales de la masa del túbulo proximal y a supresión funcional de la 1α -hidroxilasa por hiperfosfatemia e hipoparatiroidismo.

3.2.1.2 Depósito en tejidos blandos.

Pancreatitis aguda o rabdomiólisis.

La necrosis grasa y la precipitación de jabón de calcio parece ser el mecanismo más importante de la hipocalcemia en la pancreatitis aguda o en la rabdomiólisis. El calcio se libera de los tejidos blandos durante la fase de recuperación de la pancreatitis o de la rabdomiólisis y puede ocasionar un fenómeno de rebote con hipercalcemia.

3.2.1.3 Depósito óseo

Metastasis osteoblásticas

El rápido crecimiento de las metástasis osteoblásticas de la glándula mamaria, de la próstata o de algunas neoplasias pulmonares con frecuencia captan calcio, fosfatos y magnesio más rápido de lo que se puede restituir por absorción gastrointestinal. Se presentan hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.

3.2.1.4 "Síndrome del hueso hambriento"

Después de paratiroidectomía o resolución de otras enfermedades óseas.

La osteítis fibrosa quística grave se puede presentar como resultado de hiperparatiroidismo. Cuando se normaliza el valor de HPT de manera súbita por cirugía, hay un notable aumento en la formación de hueso y en la utilización del calcio que pueden ocasionar hipocalcemia profunda, junto con hipofosfatemia e hipomagnesemia.

3.2.2. Acción disminuida de HPT

3.2.2.1 Secreción disminuida de HPT

La hipocalcemia puede ser consecutiva a hipoparatiroidismo congénito heredofamiliar o idiopático, o debido a destrucción de las glándulas paratiroides después de cirugía y filtración tumoral o amiloidia de las glándulas, o más raro aún, después de la radiación del cuello. La supresión funcional de la liberación de HPT se puede presentar durante la hipomagnesia o elevación en plasma de la vitamina D. El tratamiento consiste en administrar calcio por vía oral, de tiazidas (para disminuir la excreción urinaria de calcio), y por lo común, vitamina D.

3.2.2.2 Resistencia a la acción de la HPT

Una causa importante de la resistencia adquirida a la HPT es la deficiencia de vitamina D. Esta, por sí sola, no ocasiona hipocalcemia si la acción de la HPT no está deteriorada. La deficiencia de 25 (OH) D₃ puede deberse a la absorción defectuosa intestinal, como en los estados de esteatorrea o de mala absorción después de gastrectomía, resección intestinal, enfermedad hepatobiliar, pancreatitis o esprue. La terapéutica anticonvulsiva, de manera notable con fenitoína, puede alterar la 25-hidroxilación de vitamina D₃. La 1 α hidroxilación se puede reducir debido a hiperfosfatemia, pero lo común atribuible a enfermedad renal crónica, en especial si el tubulo proximal se encuentra trastornado de manera específica (por ejemplo, síndrome de Fanconi).

Un defecto específico en la 1 α hidroxilación parece ocurrir en un trastorno conocido como raquitismo dependiente de la vitamina D.

Las causas poco habituales de la resistencia a la HPT incluyen un raro síndrome hereditario en que la proteína G(s) que une al receptor de la HPT con la adenilato ciclasa está ausente o defectuosa, y se le conoce como pseudohipoparatiroidismo tipo I. La HPT en plasma es normal o evaluada en este trastorno, pero no puede estimular a su segundo mensajero intracelular, el AMPc. Un segundo tipo de pseudohipoparatiroidismo es la resistencia al AMPc generado por la unión de la HPT a su receptor y posterior activación de la adenilato ciclasa.

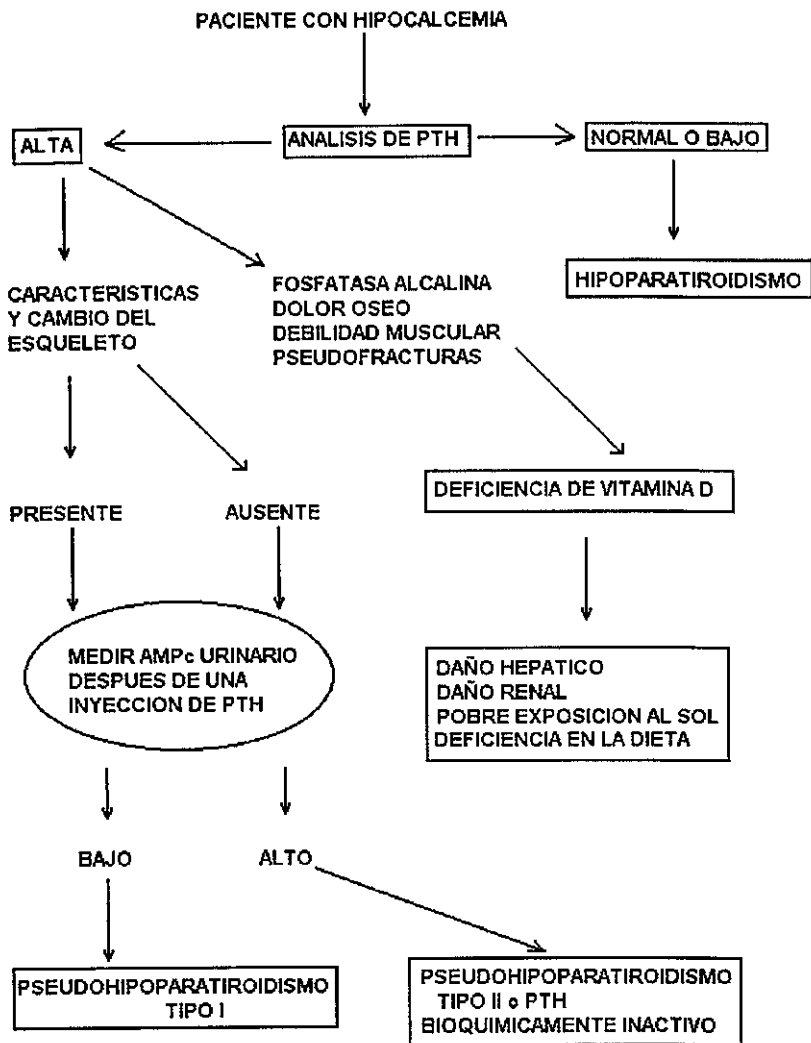


FIGURA 3.2

Hipocalcemia

CAPITULO 4

4. MARCADORES BIOQUIMICOS DE REMODELACION DEL HUESO

El término remodelación es utilizado para referirse al proceso en el adulto, por el cual el tejido del hueso viejo es removido y sustituido por hueso nuevo, en otras palabras, es la base morfológica del recambio óseo en el esqueleto maduro. Este es diferente del modelado óseo, ya que ésta se refiere al proceso, por el cual el hueso se alarga y mantiene o cambia su forma durante el proceso de crecimiento.¹

La teoría de la remodelación ósea, propuesta por Frost y Parfitt, parece ser la mejor para explicar las observaciones clínicas y experimentales relacionadas con el metabolismo del esqueleto. La activación de la remodelación comienza con el reclutamiento de pre-osteoclastos, diferenciación en osteoclastos maduros e integración a la superficie del esqueleto. La activación de la remodelación es controlada por una serie de factores autócrinos y parácrinos así como de una serie de factores hormonales sistémicos. La resorción se lleva a cabo en el hueso esponjoso, se crea una cavidad con una profundidad de 50 micras a una velocidad de 5 micras por día. Durante la resorción, el mineral es removido del esqueleto y entra a la circulación, en donde es rápidamente depurada por el riñón.

La matriz del hueso formada principalmente por colágeno tipo I es removida y degradada en componentes más pequeños incluyendo los aminoácidos del colágeno, la hidroxiprolina y el enlace cruzado de hidroxipiridíneo, el cual une una triple hélice de una molécula de colágeno a otra. Las proteínas tipo no colágenas de la matriz del hueso, incluyendo la osteocalcina, sialoproteína del hueso y otras, también son removidas durante el proceso de resorción. Al igual que los componentes minerales del esqueleto, estos productos de rompimiento entran a la circulación y son eliminados vía renal. Mientras la resorción se esta llevando a cabo, los preosteoblastos son reclutados en esta zona, donde ellos se diferencian en osteoblastos maduros y se unen a la base de la cavidad formada por la resorción. (fig. 4.1)

Los osteoblastos sintetizan y secretan las proteínas que son incorporadas en el esqueleto, en la cavidad formada previamente durante el proceso de resorción. En cuanto la cavidad se llena con el nuevo material de la matriz, comienza de nuevo la mineralización desde la base de la cavidad del proceso de resorción hasta la superficie. Bajo circunstancias normales esta fase de formación del ciclo de remodelación se lleva a cabo en un periodo de 90 días. En condiciones fisiológicas ideales, la cantidad de hueso nuevo debe ser idéntico en cantidad y posición a la cantidad de hueso viejo, dando un balance de remodelación de esqueleto igual a cero. Cuando la formación excede la resorción, como ocurre durante el crecimiento y en el desarrollo del esqueleto, el resultado de cada ciclo de remodelación es un balance positivo en la formación del hueso. Una vez que el adulto alcanza su máxima masa ósea, probablemente en la tercera década de vida la formación y la resorción se encuentran en equilibrio, y así permanece por al rededor de 10 años. Más tarde con cada ciclo de remodelación, por una inexplicable razón, hay un ligero exceso de la resorción sobre la formación produciendo progresivamente un balance negativo, con la consecuente pérdida de masa ósea.^{1,2}

El ciclo de remodelación ósea comienza con una serie de eventos, tales como la estimulación de las células precursoras de los osteoblastos y células de soporte de la médula. Los osteoblastos son derivados de células madre mesenquimatosas pluripotenciales, las cuales producen células progenitoras residentes en la médula que pueden proliferar y diferenciarse a fibroblastos, condrocitos, adipocitos o células musculares, así como en osteoblastos. La hormona paratiroidea así como la interleucina 1 producida localmente, o el factor α de necrosis tumoral, estimulan la liberación de factores solubles de los osteoblastos, o de las células de soporte de la médula, estos factores solubles inducen la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los osteoclastos y activan la función de estos. Se piensa que los factores solubles están involucrados en el desarrollo de los osteoclastos e incluyen a el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos - macrófagos (GM-CSF), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 11 (IL-11).

En los osteoblastos y en las células que limitan el hueso y que activan el proceso de resorción, la HPT, IL-1 o factor α de necrosis tumoral estimulan la secreción de colagenasa y del activador tisular del plasminógeno e inhiben la síntesis de colagena y ADN.

Durante las interacciones normales entre la colágena tipo I, proteína de la matriz y el mineral óseo liberado, se producen factores quimiotácticos en forma local y los osteoclastos son expuestos a ellos. Los candidatos idóneos para jugar el papel quimiotáctico son las proteínas de la matriz, como son la osteocalcina, osteopontina y la sialoproteína del hueso. Aunque todos estos factores interactúan con el colágeno tipo I, la osteopontina y la sialoproteína tienen la secuencia ácido aspártico-glicina-arginina que es reconocida por las integrinas de los osteoclastos para la adhesión celular. Estos dos factores quimiotácticos pueden ser ligandos naturales para la integrina $\alpha_v\beta_3$, la cual, cuando se une, dirige la quimiotaxis y organiza los osteoclastos para la actividad de resorción.

Después de que la remodelación ha sido activada, el hueso es reabsorbido por osteoclastos multinucleados. Cuando cierta cantidad de hueso ha sido reabsorbido, el incremento de la concentración local de calcio o la activación de factores latentes en la matriz del hueso produce la disminución de la actividad de los osteoclastos, la separación de los osteoclastos de la superficie del hueso y apoptosis. Algunas de las señales que disminuyen la actividad de resorción (factor β transformante de crecimiento y los factores de crecimiento unidos a heparina) también llevan a los osteoblastos a la laguna de resorción y los activan. Este proceso inicia la formación de hueso la cual incluye proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoblastos, síntesis de matriz ósea (osteóide), mineralización, y resorción de hueso entrelazado y su reemplazo con hueso en forma de laminas suplementado con nutrientes. Al final del ciclo de remodelación, la cantidad de hueso formado es ligeramente más pequeño que el reabsorbido. Esta diferencia aumenta con la edad.^{1,2} (Fig. 4.2, 4.2a, 4.2b)

OSTEOBLASTOS Y PRODUCTOS DE CELULAS ESTROMA

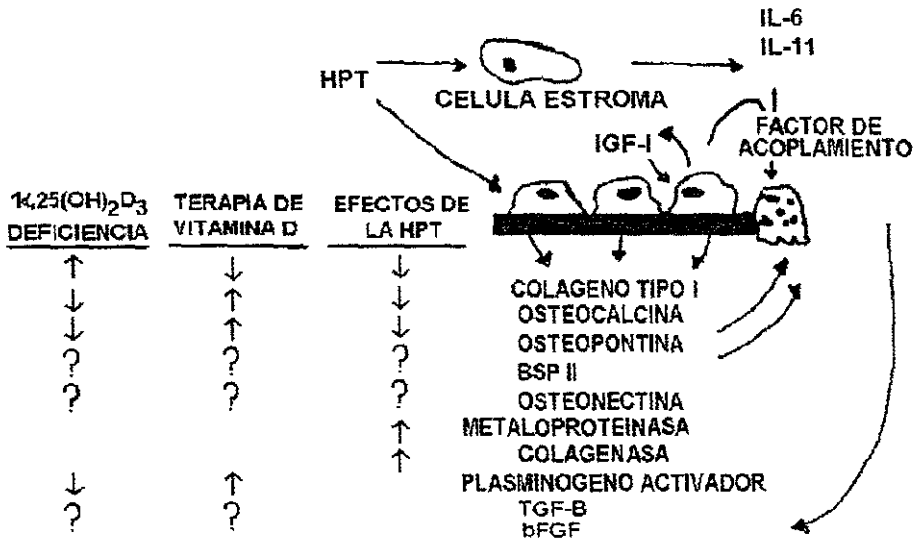


FIGURA : 4.1 Osteoblastos y productos de células estroma

ACTIVACION DE LA REMODELACION OSEA

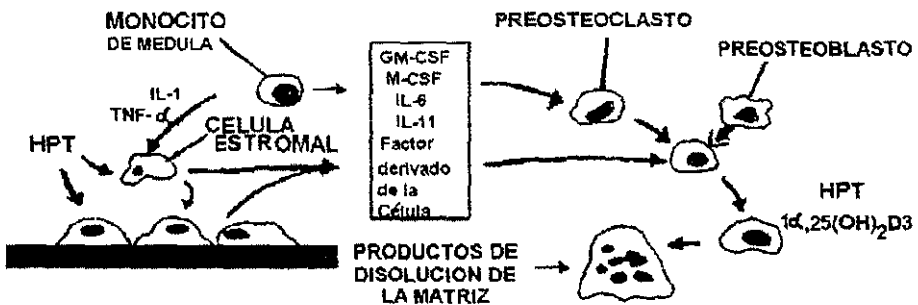


Fig 4.2 Activación de la remodelación ósea

RESORCION OSEA

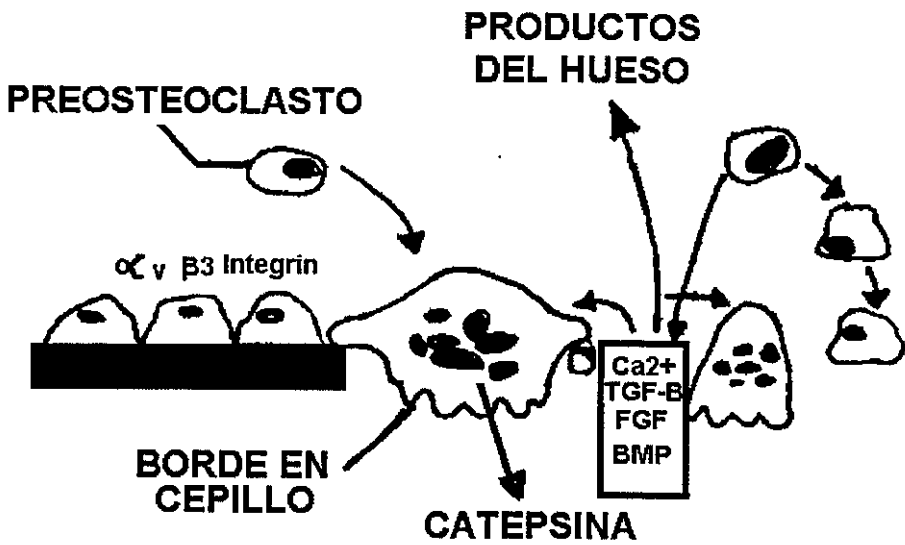


Fig 4.2a Resorción ósea

FORMACION OSEA

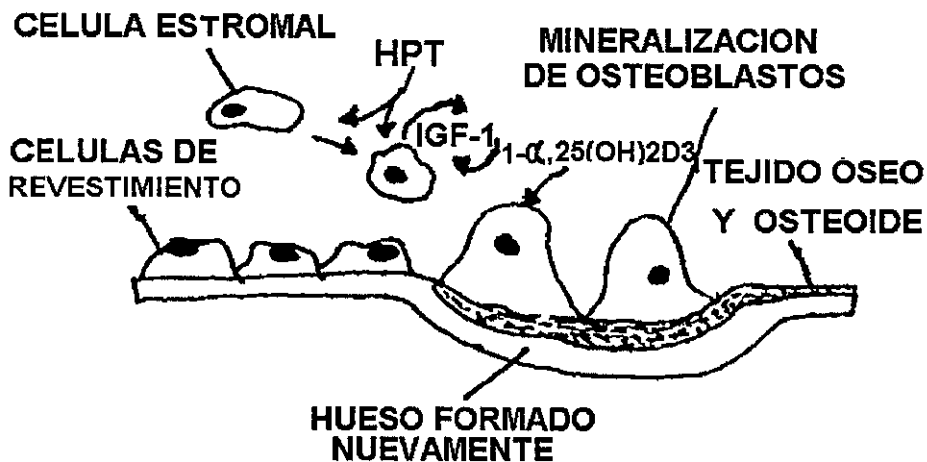


Fig. 4.2b Formación ósea

Factores tales como la HPT, factor α de necrosis tumoral (TNF- α), e interleucina-1 (IL1) activan el ciclo de remodelación (figura 4.2) a través de acciones sobre la capa de osteoblastos que cubren la superficie del hueso. Los osteoclastos son atraídos al sitio y son activados por los productos de disolución de la matriz. Además de los osteoblastos y otras células activadas en el microambiente del hueso, tal como las células de soporte de la médula, se produce factor estimulante de colonia granulocito-macrófago (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), interleucina 6 (IL-6), interleucina 11(IL-11), factor de células progenitoras, la cual estimula la proliferación y diferenciación de la células precursoras de osteoclastos (preosteoclastos), produciendo un aumento en la reserva de osteoclastos. La acción de la IL-6 depende de su receptor soluble en circulación, el cual junto con la IL-6 se acopla a la membrana celular en la proteína gp 130, con lo que se activa la señal de transducción. La HPT y el calcitriol son 2 factores importantes en la diferenciación de los preosteoclastos. En el componente de resorción de la remodelación (figura 4.2 a), los osteoclastos multinucleados están formados por la fusión de precursores mononucleares que se diferencian de las unidades formadoras de colonias de granulocito-macrófago. El reconocimiento de la matriz del hueso por la integrina $\alpha_v\beta_3$, estimula la remodelación celular, produciendo adherencia de osteoclastos a la matriz del hueso y la formación de un dominio de reabsorción especializado, al borde en cepillo de la membrana plasmática. Los productos de resorción, calcio y el factor β transformante de crecimiento (TGF- β), inhiben la función de los osteoclastos o sirve como factor de crecimiento [TGF- β , factor de crecimiento de fibroblastos básico y ácido (FGF) y la proteína morfogenética del hueso (BMP)] para los osteoblastos, los cuales se mueven a las lagunas de resorción y producen hueso nuevo.

En el componente de formación de hueso de la remodelación (figura 4.2 b), los precursores de los osteoblastos provienen de las células osteoprogenitoras de soporte de la médula ósea. La reserva de precursores se expande por factores proliferativos y la reserva se diferencia a hueso, formando osteoblastos cuboides responsables de la síntesis de la matriz, mineralización y remodelación.

La HPT estimula la proliferación osteoblástica a un punto no determinado en la osteogénesis de los osteoblastos, en parte por estimulación de la producción del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I).

El calcitriol también regula la osteogénesis de los osteoblastos, produciendo la diferenciación de los osteoblastos y organiza la regulación de la producción de las proteínas de la matriz.³

Toda la información mencionada anteriormente concerniente a la teoría de la remodelación ha sido derivada de estudios histomorfométricos dinámicos del tejido esquelético obtenidos por biopsia. Dada la magnitud de los problemas de salud por enfermedades metabólicas tales como la osteoporosis, es claramente impracticable la evaluación de la remodelación en el hueso en un paciente individual basado exclusivamente por biopsia de hueso. En la década pasada han sido desarrollados y validados un número de ensayos en contra de la histomorfometría dinámica como la prueba estándar de "oro", para seguir el proceso de resorción y formación respectivamente.

La masa ósea depende del balance entre la resorción y la formación, entre una unidad de remodelación y el número de unidades remodeladoras que son activadas en un período de tiempo dado en un área definida de hueso. La velocidad de formación o degradación de la matriz del hueso puede ser evaluada ya sea midiendo la actividad

enzimática de las células que están formadas o resorbiendo hueso, tal como la actividad de la fosfatasa ácida o la fosfatasa alcalina, o bien puede cuantificarse componentes de la matriz ósea liberados en la circulación durante la formación o resorción del hueso. De tal manera que pueden separarse en marcadores de formación o resorción (tabla 4.1), pero debe tenerse en mente que en los estados de enfermedad donde ambos eventos están acoplados y cambian en la misma dirección, uno u otro de estos marcadores pueden reflejar el cambio óseo. Estos marcadores no pueden discriminar entre los recambios de una cubierta específica del esqueleto, esto es, hueso trabecular contra hueso cortical, pero reflejan los cambios netos de resorción y formación.⁴

Debido a que los niveles circulantes de estos marcadores pueden ser influenciados por otros factores además del recambio óseo, como puede ser la depuración metabólica, su significado clínico debe ser validado por comparación con la evaluación directa de la formación y resorción ósea por histomorfometría de la cresta iliaca y/o estudios de cinética de calcio, teniendo siempre en mente las limitaciones de estas técnicas.¹¹ (Figura 4.3)

Marcadores bioquímicos de recambio óseo

1. FORMACION (fig.4.4)

A) Suero

- a) Fosfatasa alcalina total e izoenzima ósea (B-ALP)
- b) Osteocalcina sérica (Oc)
- c) Propeptidos séricos de procolágena tipo 1:
C-terminal (PICP) N-terminal (PINP).

Tabla 4.1

2. RESORCION (fig. 4.5)

A) Suero

- a) Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP)
- b) Telopéptidos C-terminales de coágena Tipo 1 (ICTP)
- c) Pyridinolina y D-Pyridinolina (sPyr/D-Pyr)
- d) N-telopéptidos (sNTX)
- e) C-telopéptidos (sCTX) (sCrossLaps)

B) Orina:

- a) Pyridinolinas y D-Pyridinolinas (uPyr/D-Pyr)
- b) N-telopéptidos (uNTX)
- c) C-telopéptidos (uCTX) (uCrossLaps)
- d) Hidroxiprolina (uHP)
- e) Hidroxilisina glucosilada (uHG)
- f) Índice de Calcio/Creatinina (u Ca/Cr)

Tabla 4.2

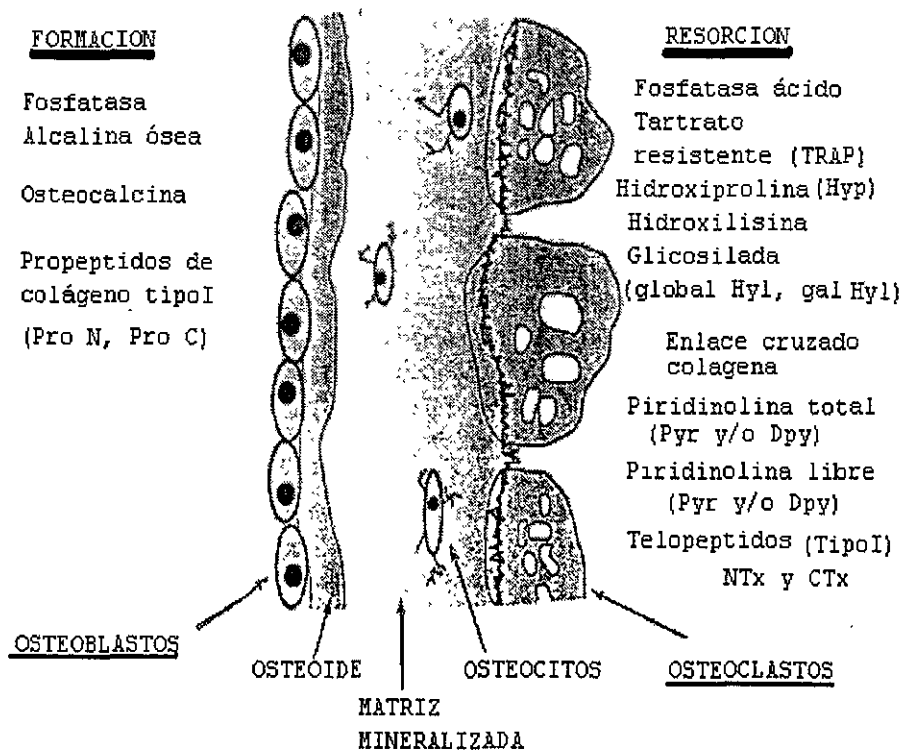


FIGURA : 4.3 Productos metabólicos de osteoblastos y osteoclastos que pueden ser usados como marcadores de resorción y formación ósea.¹¹

FORMACIÓN

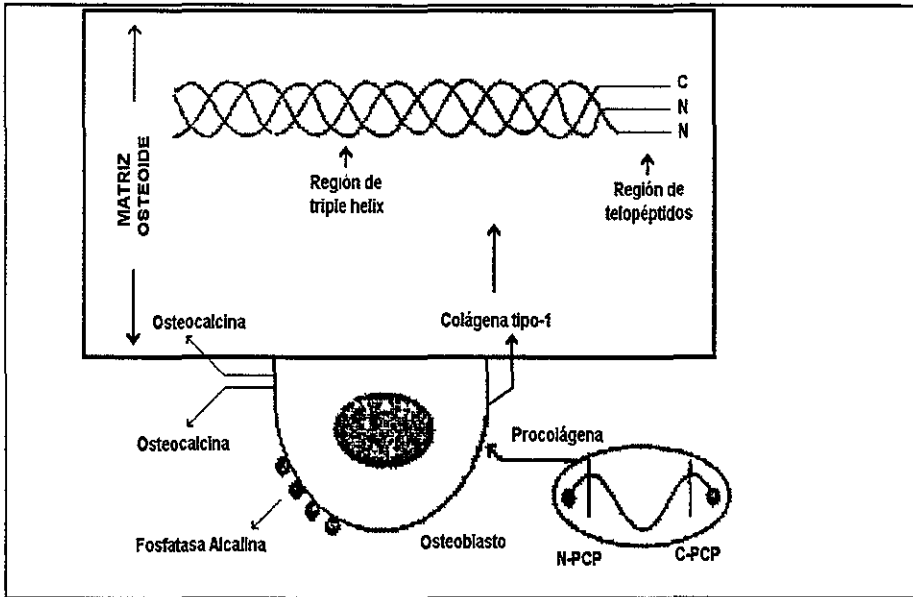


Figura 4.4 Esquema que muestra los 3 marcadores bioquímicos de formación ósea. El osteoblasto libera fosfatasa alcalina en proporción con su actividad. Se libera a la circulación el 50% de la osteocalcina y el sobrante se deposita en la matriz osteoide. Los fragmentos N-terminal y C-terminal del péptido de procolágena son liberados a la circulación una vez que son cortados para formar la molécula de colágena tipo I.⁴

RESORCIÓN

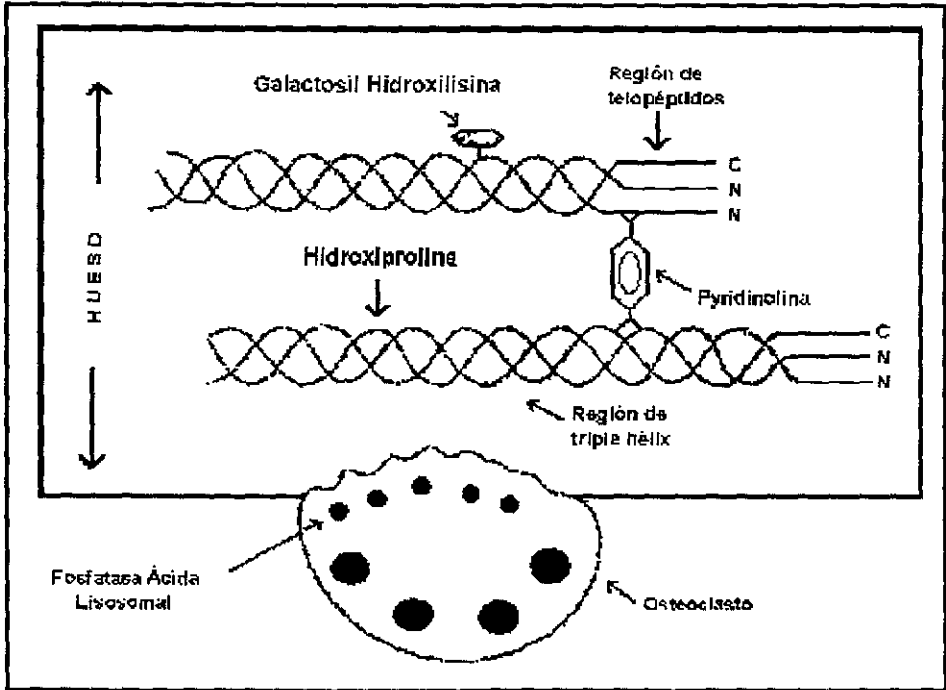


Figura: 4.5 Esquema que muestra la actividad del osteoclasto sobre el tejido óseo. La fosfatasa ácida es liberada por el borde rugoso y participa en la resorción del tejido óseo. Los productos de la destrucción de la colágena tipo-I son liberados a la circulación donde se detectan en suero o en orina.⁴

4.1 MARCADORES BIOQUIMICOS DE FORMACION OSEA

4.1.1. OSTEOCALCINA (BGP)

La osteocalcina es una proteína tipo no colágeno del hueso, rica en residuos de ácido γ - carboxiglutámico (BGP). Se ha encontrado en tejido mineralizado como hueso, dentina, cálculos renales y en calcificaciones ectópicas. La osteocalcina es un péptido de 46 a 50 aminoácido, con un peso molecular dependiente de la especie que se trate, por ejemplo, de 5669 en humanos, y de 5670 - 6500 en los pollos. La osteocalcina se sintetiza *de novo* en los osteoblastos y odontoblastos. Generalmente tienen 3 residuos GLA dependientes de la vitamina K, en las posiciones 17,21 y 24, y un enlace disulfuro único por molécula. Los residuos de ácido γ carboxiglutámico son necesarios para que la proteína pueda unirse al calcio. El puente disulfuro ente los aminoácidos cisteína (Cys) en las posiciones 23 y 29 juega un papel importante para que la proteína tenga una conformación esencial para su interacción con la hidroxapatita.^{5,8}

Los osteoblastos sintetizan osteocalcina y es incorporada en la matriz del hueso, donde permanece hasta que el hueso sea reabsorbido. Los estudios en rata y en humano demuestran que la osteocalcina en suero proviene exclusivamente de proteína sintetizada *de novo* y refleja la formación de hueso y no la resorción de este.^{6,9} (Fig. 4.6)

La BGP de rata sirve como modelo para mostrar los eventos celulares que dirigen la síntesis y secreción de la BGP. La BGP de rata inicialmente se sintetiza como una preproteína y el propeptido es escindido antes de su secreción. La BGP muestra un estrecho parecido en su forma propeptido con otras proteínas dependientes de la vitamina K como son la protrombina y el factor IX de la coagulación. Se cree que las regiones GLA de la osteocalcina y de los factores de coagulación, evolucionaron por separado para realizar diferentes propósitos. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un potente estimulador de la síntesis de BGP, actúa a nivel de transcripción estimulando la formación de RNAm de 5-6 veces en un período de 12 horas. (Fig. 4.7)

Se requiere de tres enzimas estrechamente relacionadas para la síntesis de ácido γ carboxiglutámico: la enzima reductasa para la formación de la forma activa de la vitamina K, (KH_2); la enzima carboxilasa y una enzima epoxidasa. El oxígeno molecular es requerido tanto para la epoxidación de la vitamina K como para la carboxilación del ácido glutámico; el CO_2 o bicarbonato es necesario para la carboxilación pero no para epoxidación. La warfarina de sodio inhibe la enzima epóxido reductasa.^{7,10} (Fig. 4.8)

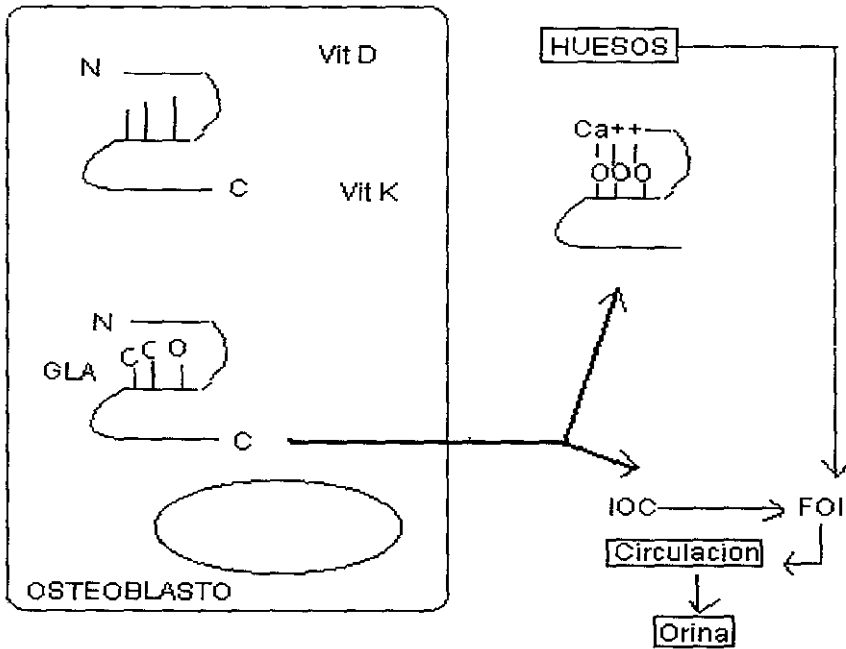


Figura 4.6 Síntesis y metabolismo de osteocalcina. Aunque la síntesis de osteocalcina es estimulada por vitamina D, los residuos de ácido γ -carboxiglutamico dependen de la vitamina K. Debido a la afinidad de los residuos de Gla a hidroxipatita, de 70% a 80% del peptido sintetizado de novo es enlazado a la matriz del hueso mineralizado, y 20% a 30% entra a la circulación como osteocalcina intacta. (IOC). La osteocalcina circulante es rapidamente degradada a pequeños fragmentos (F-OC), algunos de los cuales pueden también ser derivados de la resorción ósea. ⁶

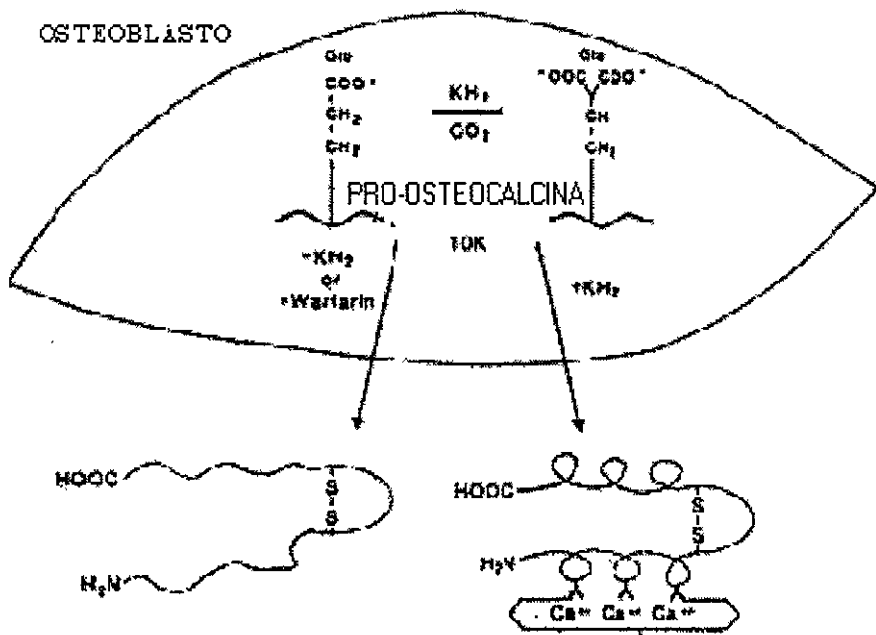


Fig. 4.7 Síntesis del ácido γ -carboxiglútamico y osteocalcina. Los residuos de Gla (γ) son sintetizados de los residuos de ácido glutámico en proteína precursora (10,000 mw). La síntesis de Gla es dependiente en vitamina K (en estas formas reducidas) y CO_2 . La warfarina inhibe la síntesis de residuos Gla e impide la unión de calcio a los residuos Gla dependientes de los cambios conformacionales en la osteocalcina que son los que promueven su unión a la hidroxiapatita en hueso. La warfarina o deficiencia de vitamina K resulta en una baja osteocalcina no carboxilada o poco carboxilada en suero.⁷

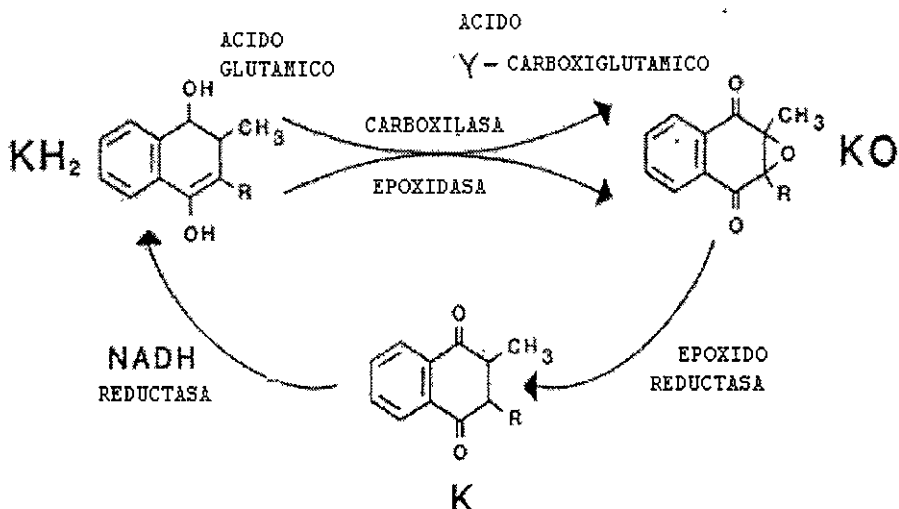


Fig. 4.8 El ciclo de la vitamina K. Tres enzimas con actividades estrechamente relacionada son necesarias para la síntesis de ácido γ -carboxiglutamico: enzimas reductasa para formación de la forma activa de la vitamina, KH₂; la enzima carboxilasa; y una enzima epoxidasa. La molécula de oxígeno es requerida para ambas epoxidación de vitamina K y carboxilación de ácido glutamico; CO₂ o bicarbonato es requerido para carboxilación pero no epoxidación. La warfarina de sodio inhibe la enzima epóxido reductasa.⁷

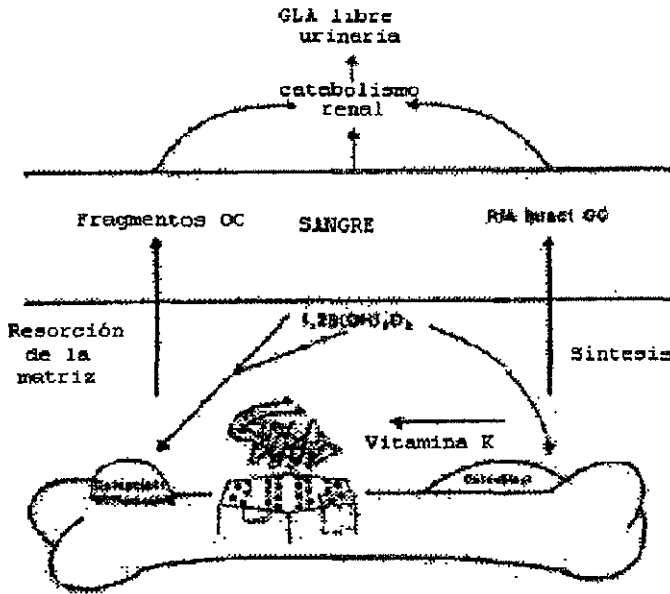


Fig. 4.9 Representación de la medición de la osteocalcina. La osteocalcina en suero es medida por antisueros policlonales, refleja la porción de la osteocalcina intacta sintetizada y secretada por los osteoblastos que no es incorporado dentro de la matriz del hueso. Los factores que estimulan la proliferación de osteoblastos o la actividad contribuyen al incremento de la osteocalcina. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ directamente estimulan la síntesis de osteocalcina y pueden promover la resorción osteoclastica de la matriz produciendo osteocalcina y fragmentos de osteocalcina. El catabolismo renal de osteocalcina circulante fragmentos de osteocalcina derivados de resorción ósteoclastica de la matriz ósea contribuye a la excreción urinaria de Gla.⁷

El significado fisiológico de las mediciones de osteocalcina sérica y los residuos Gla (ácido glutámico) en orina se remarca en la figura 4.9.⁷

La osteocalcina intacta es un producto directo de los osteoblastos y se cuantifica en suero. Los niveles séricos son modulados por numerosos factores que afectan el número y actividad de los osteoblastos. De estos factores el más importante es el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La mayoría de la osteocalcina sintetizada *de novo* se une al mineral, llegando a ser un componente de la matriz del hueso. La osteocalcina de la matriz se libera a la circulación durante la resorción osteoclastica.

La osteocalcina circulante tiene un tiempo de vida media corta y es depurada rápidamente por el riñón. La osteocalcina sérica correlaciona con el crecimiento del esqueleto durante la pubertad, y aumenta en una variedad de condiciones caracterizadas por el incremento del recambio óseo, tal como hiperparatiroidismo primario y secundario, hipertiroidismo, enfermedad de Paget y acromegalia. Por el contrario la osteocalcina sérica disminuye en hipotiroidismo, hipoparatiroidismo en pacientes tratados con glucocorticoides, en algunos pacientes con mieloma múltiple e hipercalcemia debida a un proceso maligno.^{8,9,10}

4.1.2. FOSFATASA ALCALINA

El nivel de una enzima en plasma se pone de manifiesto por su actividad, que resulta del equilibrio entre la velocidad con que sale de la(s) célula(s) de origen y la velocidad con que es inactivada en la circulación o es eliminada de ella. Las enzimas se encuentran en el interior de las células protegidas por la membrana plasmática, pero existen situaciones o factores, (por ejemplo, un traumatismo, una infección vírica, agentes químicos o incluso la propia muerte celular), que deterioran dicha membrana y permiten la liberación al espacio extracelular de moléculas que en condiciones normales no son capaces de atravesarla, como son las enzimas.¹²

En la formación de hueso, los osteoblastos producen matriz del hueso, o material osteoide, la colágena y algunos complejos de carbohidratos-proteína se encuentran en este material. La calcificación del hueso involucra depósito de sales de calcio (hidroxiapatita cristalina y amorfa) en el osteoide. Los osteoblastos probablemente controlan la disponibilidad del calcio y del fósforo y de aquí su almacén en el hueso. Los osteoblastos secretan fosfatasa alcalina, una enzima, la cual se encuentra en exceso en las áreas de calcificación.

Se cree que esta enzima hidroliza los ésteres de fosfato almacenados, produciendo un exceso de iones libres de fosfato inorgánicos. El producto de ion calcio-fosfato aumenta arriba del punto de solubilidad y ocurre la precipitación.¹⁴

La fosfatasa alcalina se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos humanos. Su fuente de importancia clínica incluye hígado, hueso, placenta, intestino, bazo y riñón. Estas isoenzimas de la fosfatasa alcalina que producen de diversos tejidos, presentan diferencias en lo que respecta a carga neta, inhibición frente a la fenilalanina o urea y estabilidad al calor.¹³ Tabla 4.3

PROPIEDADES DE LAS ISOENZIMAS DE LA ALP

Propiedades	Hígado	Hueso	Intestino	Placenta
1. Electroforesis en gel de poliacrilamida	Se mueve con más rapidez	Es el segundo más rápido	es el tercero más rápido	se superpone con las bandas óseas y hepáticas
2. Inactivación por calor (%)	50-70	90-100	50-60	0
3. Inhibición por L-fenilalanina	0-10	0-10	75	75
4. Inhibición por urea	fuerte	muy fuerte	moderado	moderado

TABLA : 4.3

Debido al significado clínico de la evaluación de los niveles de fosfatasa alcalina en afecciones hepáticas y óseas es de ayuda separar estas fracciones isoenzimáticas para mayor precisión diagnóstica.

La separación de isoenzimas de fosfatasa alcalina se basa en sus propiedades químicas. Básicamente hay 4 tipos de métodos para separar estas isoenzimas; electroforesis, inactivación por calor, inhibición con urea y con L-fenilalanina, y métodos inmunquímicos.

La actividad de la fosfatasa alcalina total es el marcador comunmente usado para evaluar la formación ósea, pero debido a que presenta isoenzimas que proceden de otros tejidos, esta determinación pierde sensibilidad y especificidad, por lo que se prefiere la separación de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina.¹⁶

4.1.3. PROPEPTIDOS DE PROCOLAGENA TIPO-I C TERMINAL (PICP) Y N TERMINAL (PINP).

Durante el proceso de síntesis de colágeno y antes de la formación de las fibras, los propéptidos de procolágeno (PINP) N y C terminal (PICP) son escindidos desde la molécula recién sintetizada y liberada a la circulación. (fig. 4.10)

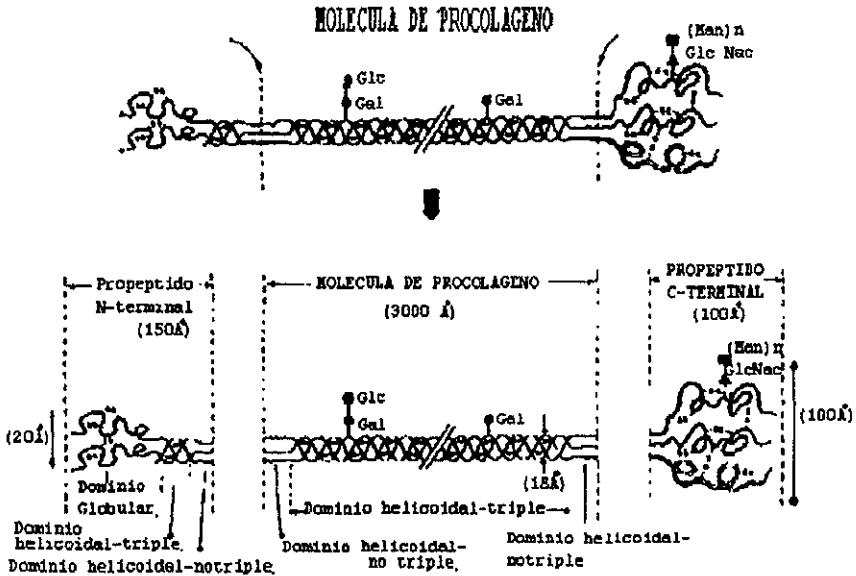


Figura: 4.10 ¹⁶

La división extracelular de los propeptidos de colágena tipo I están ilustrando los orígenes de los marcadores de formación de hueso, procolágeno tipo I propéptido carboxi-terminal (PICP), y procolágeno tipo II propéptido amino-terminal (PINP).

Debido a que la colágena y los propéptidos de colágena son generados estequiométricamente, se considera que los niveles de propéptidos de procolágeno circulantes reflejan la neosíntesis de colágeno. (fig 4.11) Como los propéptidos de colágeno son depurados de la circulación, principalmente a través de las células endoteliales del hígado, su concentración en suero y orina esta fuertemente influenciada por la función hepática.

El PICP es un polipéptido globular con un peso molecular de 100 Kd que posee puentes disulfuro intra e inter cadenas el PINP es un polipéptido más pequeño, de peso molecular de 35 Kd, con puentes disulfuro intracadena únicamente. El PINP parece ser el marcador de formación ósea más sensible, aún más que el PICP. ¹⁶ (Fig. 4.11).

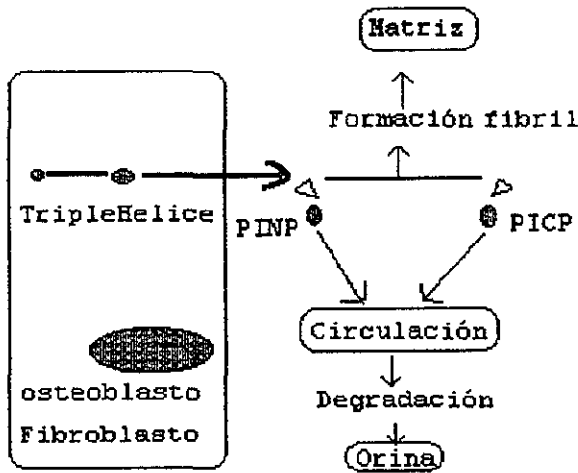


Figura 4.11 Síntesis y metabolismo de propéptidos de procolágeno. Después de la síntesis y secreción de las moléculas de procolágeno por osteoblastos, el amino-(N-) y carboxiterminal (C-) de los propeptidos de colágeno tipo I (p.e. PINP, PICP) son escindidos extracelularmente de la molécula procolágena por proteasas específicas. Los propéptidos se considera que entran en la circulación en un porción equimolar para sintetizar nuevamente colágena y son considerados como marcadores específicos de biosíntesis de colágena. Existen mecanismos similares para otros colágenos fibrilares, tal como la colágena de tipo III (p.e. PIIIINP, PIIIICP), la cuál es típicamente encontrada en tejidos blandos y principalmente producido por fibroblastos.

Se han desarrollado técnicas para identificar tanto la porción C-terminal como la N-terminal y para la medición de PICP en suero se utiliza el método de ELISA. Las mediciones de PICP se comportan en forma paralela a otros marcadores de formación ósea normal, como en varias enfermedades óseas. Los niveles de PICP aumentan al rededor de 20% después de la menopausia y muestran una variación circadiana con valores más altos por la noche. Los estudios disponibles indican que los PICP identifican estados evidente de alto y bajo remodelado, como en el hiperparatiroidismo, la tirotoxicosis, la enfermedad de Paget del hueso y el mixedema, pero son menos sensibles para identificar alteraciones en el recambio óseo más discretas que otros marcadores de formación ósea.

El empleo de PICP no tiene ventaja como marcador de formación ósea comparado con la osteocalcina y la fosfatasa alcalina isoenzima ósea, sin embargo, podemos especular que en enfermedades de la formación de colágena como la osteogénesis imperfecta, las mediciones de PICP pueden ser especialmente útiles.⁴

Recientemente se ha reportado un ensayo para PINP, utilizando un péptido sintético como inmunógeno. Sorpresivamente se encontró que los niveles circulantes de PINP fueron 100 veces más altos que aquellos niveles de PICP, que los niveles de PINP disminuyen con la edad, y que no se incrementan en algunas condiciones asociadas con el incremento del recambio óseo, tales como la enfermedad de Paget, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo. Se encontró además que una fracción de PINP se incorpora a la matriz del hueso donde se ha identificado como la fosfoproteína del hueso de 24 k. Aún se desconoce el metabolismo y depuración de éste péptido.¹⁷

4.1.4 OSTEONECTINA

Las interacciones de la matriz celular juegan un papel importante en la regulación de la función celular dando lugar a formación y alteración en la arquitectura del tejido. La mayor parte de las células bajo condiciones normales permanecen ancladas en su lugar a través de interacciones específicas con la membrana basal o el estroma del tejido conectivo. Sin embargo, un subconjunto de células especializadas tienen la capacidad de moverse a través de la matriz extracelular (ECM). El balance entre las células y la ECM es regulado por varios estímulos para mantener el fenotipo de un tejido en el particular, o causar la proliferación celular provocando la destrucción de la ECM.

Los factores que influyen en la interacción célula-ECM incluyen en la acumulación, difusión y ensamble de las moléculas de la ECM en la matriz de tejidos específicos y la expresión de receptores de superficie celular específicos involucrados en la interacción con la ECM. Estos factores regulan el comportamiento celular, por ejemplo adherencia, invasión, migración, secreción o diferenciación.

Se ha demostrado que varias moléculas asociadas a la ECM incluyendo la SPARC (proteína secretada, ácida rica en cisteína), trombospondina, proteoglicanos, sirven como mediadores para los cambios en la adhesión de células a la matriz.¹⁸

La SPARC, también llamada osteonectina o BM-40, es una proteína de la matriz extracelular, ácida, rica en cisteína, que tiene un alto grado de conservación en su

secuencia entre especies. La localización de la SPARC en zona de crecimiento fetal y de mineralización, así como su afinidad por la colágena tipo I, la hidroxiapatita, y el calcio, indican que la proteína juega un papel importante en la mineralización del hueso y cartilago.

La SPARC puede participar en las interacciones de la matriz celular durante la remodelación, desarrollo o respuesta al tejido dañado, ya que funciona como un inhibidor del esparcimiento de las células *in vitro*.¹⁹

Los estudios con péptidos sintéticos representados por 4 regiones distintivas de la SPARC, denominados dominios I-IV, han identificado dos secuencias de unión a calcio que modulan la forma celular.¹⁸

4.2 MARCADORES BIOQUIMICOS DE RESORCION OSEA

El hueso es uno de los tejidos más dinámicos, con remodelación continua y reparación de pequeños desperfectos durante el ciclo de vida. Estos procesos juegan papeles claves en sustituir tejido no funcional por tejido nuevo, el cual tiene propiedades mecánicas apropiadas. En estos procesos, se requiere un balance entre la degradación del tejido menos funcional y la producción de nuevo tejido para mantener la integridad y la función de los tejidos.

En las personas de edad avanzada (ancianos), algunos de los problemas de salud de mayor importancia son la osteoporosis y las fracturas de hueso, estas son causadas por un desequilibrio entre la degradación y síntesis en el remodelamiento de hueso. Así el estudio de eventos celulares y moleculares que gobiernan los procesos relevantes, son requeridos para entender los mecanismos y para una futura intervención terapéutica eficiente.

La característica única de la remodelación ósea es el rompimiento de la matriz, donde el mayor constituyente es el cristal de hidroxiapatita. La única célula que puede reabsorber este cristal es el osteoclasto. Este se une a la superficie y se convierte en una célula multinucleada altamente polarizada, donde una parte central en la interface del hueso es sellada por la membrana celular en la periferia de la célula, la llamada zona clara. En esta zona se localiza la bomba de protones la cual produce un medio ácido que produce la disolución de los cristales de la hidroxiapatita. Cuando la resorción del hueso es suficiente, y se ha desarrollado una cavidad, el osteoclasto se mueve a otro sitio, los osteoblastos producen nuevo hueso y rellenan esta cavidad. (Fig. 1.2)

Los puntos claves en la remodelación son las siguientes preguntas, ¿qué gobierna la unión y reparación del osteoclasto y como se induce la polarización de las células?. ¿Qué causa que los osteoblastos se unan a la nueva superficie del hueso antes de la resorción?

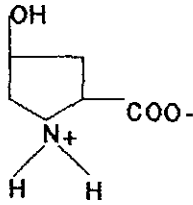
Para entender los mecanismos involucrados, necesitamos identificar los mecanismos moleculares. Por lo tanto tenemos que estudiar las proteínas del hueso que intervienen en la actividad de los osteoclastos y por lo tanto en la resorción. Para ello hacemos una breve revisión de la síntesis del colágeno y posteriormente hablaremos de los marcadores bioquímicos de resorción ósea.

Síntesis de colágeno²⁰

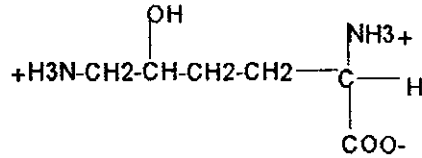
El colágeno es la proteína más abundante en los mamíferos y constituye la cuarta parte de su peso total. El colágeno es el principal elemento fibroso de la piel, hueso, tendones, cartilagos, vasos sanguíneos y dientes. En mayor o menor proporción está presente en casi todos los órganos y sirve para mantener las células juntas formando unidades discretas. El colágeno modifica su estructura básica, para satisfacer las necesidades especializadas de tejidos tan diversos como el hueso y la córnea. La unidad básica estructural del colágeno es el procolágeno, el cuál tiene una masa de 285 Kd y está constituida por 3 cadenas polipeptídicas del mismo tamaño. La composición de las cadenas depende del tipo de colágeno, (tabla 4.4). El colágeno de tipo I, la especie más abundante, consta de 2 cadenas de una clase llamadas $\alpha 1$ (I), y una de otra, llamada $\alpha 2$. Cada una de las 3 hebras de colágeno contienen aproximadamente un millar de residuos de aminoácidos. La proporción de residuos de glicina en la molécula de colágeno es de casi un tercio, lo cuál resulta anormalmente elevado para una proteína. Además, el colágeno contiene 3 aminoácidos, la prolina, la 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina, que están presentes en muy pocas proteínas más. La secuencia de aminoácidos del colágeno es notablemente regular y periódica: uno de cada 3 residuos suele ser glicina, y la secuencia glicina-prolina-hidroxiprolina. se repite con frecuencia.²⁰ (Fig. 4.12).

TIPOS DE COLAGENO		
Tipo	Composición	Distribución
I	$[\alpha 1 (I)]_2 \alpha 2$	Piel, tendón, hueso, córnea
II	$[\alpha 1 (II)]_3$	Cartilago, discos intervertebrales, humor vítreo
III	$[\alpha 1 (III)]_3$	Piel fetal, sistema cardiovascular, fibras reticulares
IV	$[\alpha 1 (IV)]_2 \alpha 2(IV)$	Membrana nasal
V	$[\alpha 1 (V)]_2 \alpha 2(V)$	Placenta, piel

TABLA 4.4



4 Hidroxiprolina (Hyp)



5- Hidroxilisina (Hyl)

13
 -Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Arg-
 22
 -Gly-Leu-Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Ala-Hyp-
 31
 -Gly-Pro-Gln-Gly-Phe-Gln-Gly-Pro-Hyp-
 40
 -Gly-Glu-Hyp- Gly-Glu-Hyp-Gly-Ala-Ser-
 49
 -Gly-Pro-Met- Gly-Pro-Arg- Gly-Pro-Hyp-
 58
 - Gly- Pro-Hyp- Gly-Lys-Asn- Gly-Asp-Asp-

FIGURA 4.12 Secuencia de aminoácidos de parte de la cadena α 1 (I) del colágeno. Cada tercer residuo es glicina en una región que abarca más de un millar de residuos.

Ciertos residuos de prolina del colágeno se transforman en hidroxiprolina por medio de la prolilhidroxilasa, una enzima con un ión ferroso en su centro activo. El átomo de oxígeno que se une al C-4 de la prolina proviene del oxígeno molecular. El otro átomo de O₂ aparece en el succinato, que se forma a partir del α -cetoglutarato, un sustrato obligatorio en esta reacción (Fig. 4.13). Así pues, la prolilhidroxilasa es una dioxigenasa. Un aspecto característico de esta reacción es la necesidad de un agente reductor tal como el ascorbato para mantener el átomo de hierro en forma ferroso. En esta reacción la prolina como aminoácido libre no actúa como sustrato. La hidroxilación tiene lugar en centros específicos de cadenas polipeptídicas relativamente grandes, antes de hacerse helicoidales.

Una pequeña proporción de residuos de lisina del colágeno se hidroxilan en C-5 por la acción de la prolina, se requiere oxígeno molecular, α -cetoglutarato y ascorbato.

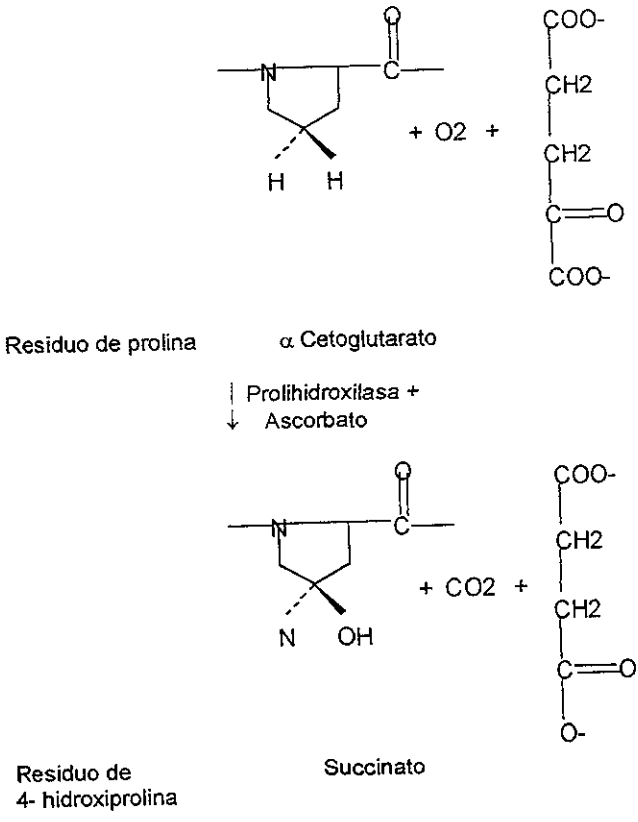


Fig. 4.13 Hidroxilación de un residuo de prolina en el C-4 por efecto de la prolidroxilasa, un enzima que activa el oxígeno molecular.

El colágeno contiene unidades de carbohidratos unidas covalentemente a los residuos de hidroxilisina. Normalmente se encuentra un disacárido formado por glucosa y galactosa (fig. 4.14).

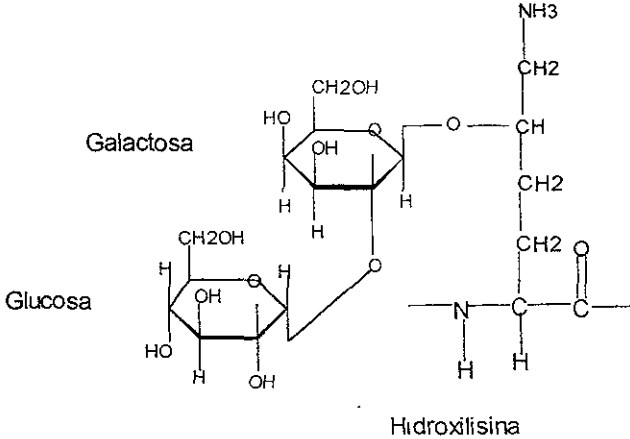


Figura 4.14 Una unidad de carbohidrato del colágeno.

Estos azúcares se insertan por la acción consecutiva de la galactosiltransferasa y la glucosil transferasa. Estas enzimas glicosilantes son específicas para los residuos de hidroxilisina del colágeno naciente, antes de que adopte la conformación helicoidal. El número de unidades de carbohidrato incorporadas por unidad de tropocolágeno depende del tejido. Por ejemplo, el tropocolágeno del tendón (tipo I) contiene 6, mientras que el de la cápsula del cristalino (tipo IV) contiene 110.

Las cadenas constituyentes del colágeno se sintetizan en forma de precursores mayores. El precursor de la cadena $\alpha 1(I)$, llamado pro- $\alpha 1(I)$, tiene una masa de 140 Kd, en cambio $\alpha 1$ sólo tiene 95 kd. Tanto el extremo amino terminal como el extremo carboxi terminal de la cadena de pro- $\alpha 1(I)$, contienen péptidos adicionales llamados propéptidos. Las regiones carboxiterminales de las cadenas de los precursores están enlazadas mutuamente por puentes de disulfuro intracatenarios que no existen en el colágeno, fuera de la célula, son escindidos por unas proteasas específicas, llamadas procolágeno peptidasas. (Fig. 4.15)

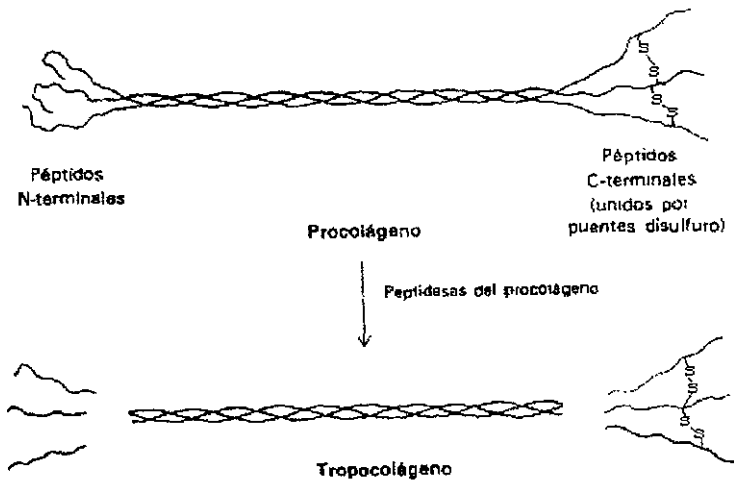


Figura 4.15 Representación esquemática de la transformación del procolágeno en colágeno por escisión del péptido amino-terminal (unos 15 Kd) y del péptido carboxilo-terminal (unos 30 Kd) de cada una de las tres cadenas. Las regiones carboxilo-terminales de las tres fibras del procolágeno están unidas por enlaces disulfuro.

Las uniones dentro de una misma molécula de tropocolágeno y entre 2 moléculas distintas corren a cargo de los residuos de lisina e hidroxilisina. La lisil oxidasa, transforma el grupo amino que tiene este aminoácido en posición ϵ , en un grupo aldehído. La enzima contiene un átomo de cobre en su centro activo, utiliza piridoxal fosfato como grupo prostético en una reacción de oxidación que utiliza O_2 .

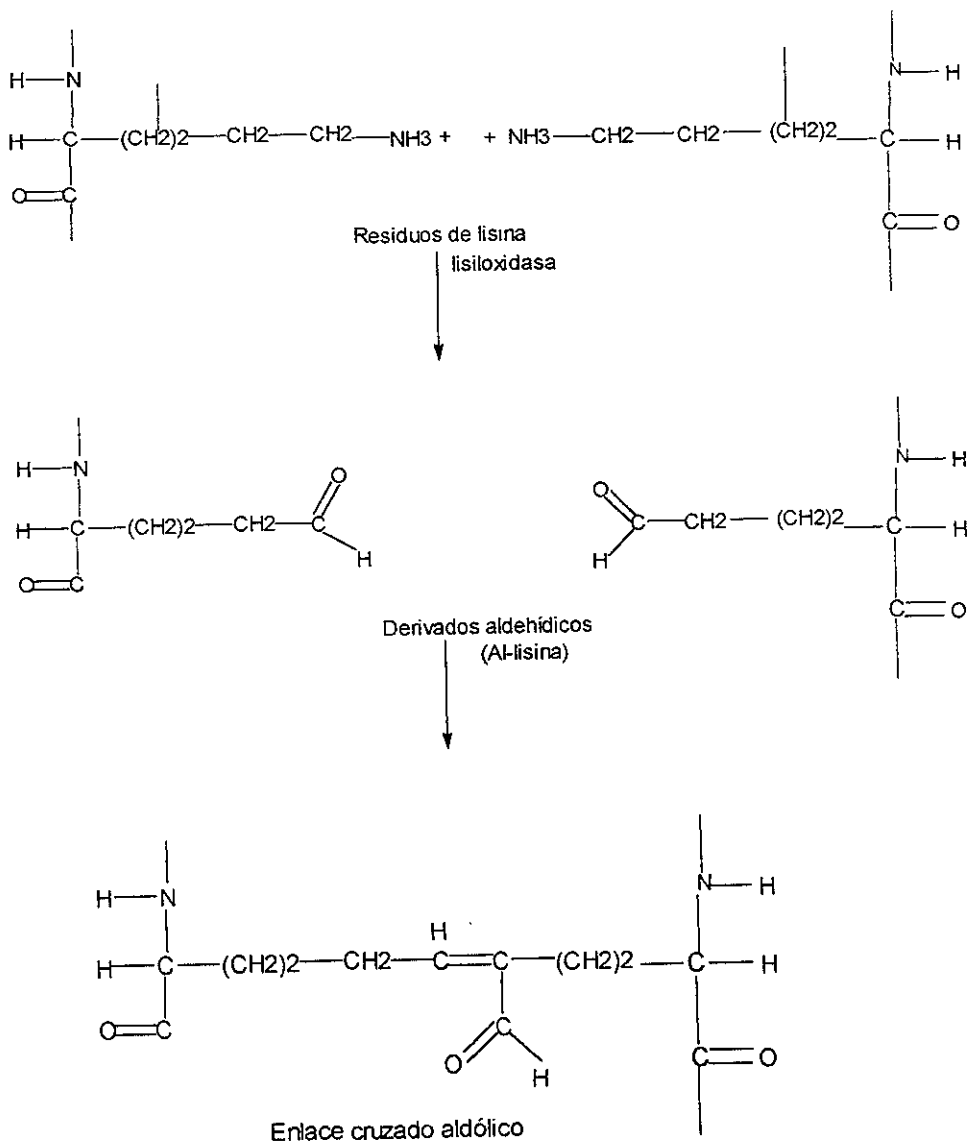
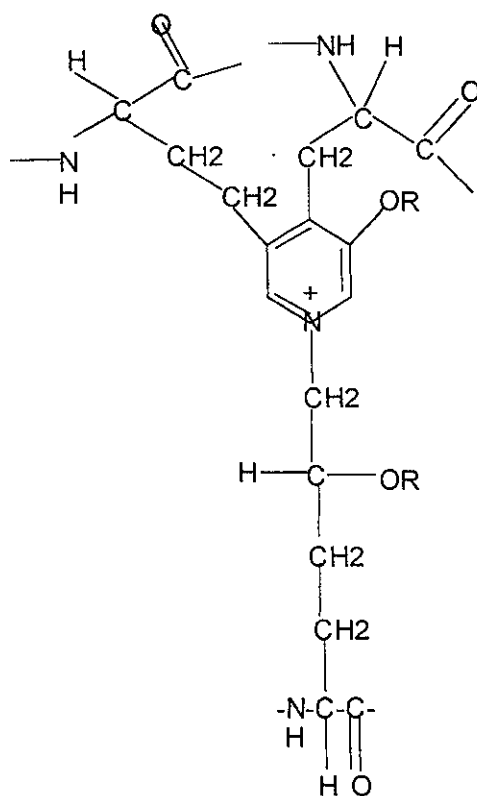


Figura 4.16. Formación de un enlace cruzado tipo aldol entre dos cadenas de lisina.

Los enlaces cruzados intramoleculares del colágeno se producen entre las cadenas laterales de las lisinas. Los derivados aldehídicos de 2 residuos de lisina, sufren una condensación aldólica. (fig. 4.16) En esta condensación, un ión enolato derivado de un aldehído se adiciona al grupo carbonílico del otro aldehído. Los enlaces cruzados intermoleculares se forman por la unión de 2 residuos de hidroxilisina con uno de lisina. El resultado es un enlace cruzado de hidroxipiridinio. (fig 4.17). En estos enlaces pueden participar 4 residuos de cada molécula de tropocolágeno

Las etapas que conducen a la maduración de las fibras de colágeno están resumidas en la figura (4.18). Las cadenas polipeptídicas nacientes se hidroxilan y glicosilan antes de enrollarse en triple hélice. Los haces de procolágeno se secretan al espacio extracelular, donde las procolágeno peptidasas eliminan sus propéptidos.²⁰



7FIGURA 4.17 Enlace cruzado de hidroxipiridinio (piridinolina) formado por dos residuos de hidroxilisina y el residuo de lisina del colágeno. R es un átomo de hidrogeno o un azúcar. Este enlace une entre si a tres regiones polipeptídicas.²⁰

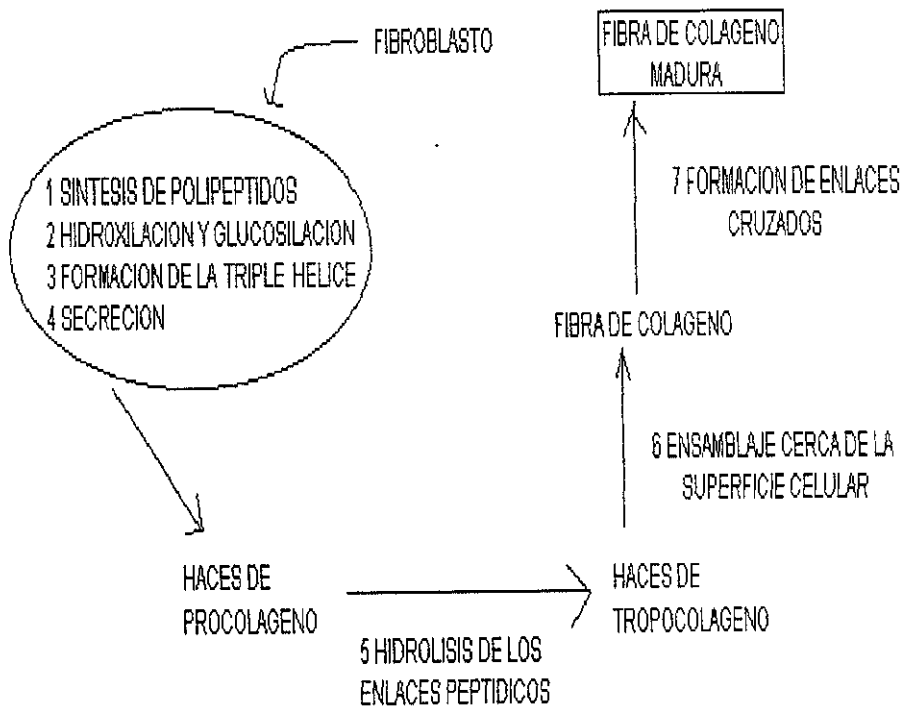


Figura 4.18 Etapas en la formación de fibras maduras de colágeno.

4.2.1 Enlace cruzado de hidroxipiridinio del colágeno

La Piridinolina (PyD) y deoxipiridinolina (DPD) llamados hidroxilisipiridinolina (HP) y lisipiridinolina (LP) respectivamente, son los enlaces cruzados de piridinio no reducibles presentes en el colágeno maduro.

Cuando el colágeno maduro se rompe, ambos compuestos son liberados y excretados en orina sin posterior metabolismo (Fig. 4.19) Se ha establecido amplia evidencia de la correlación entre la excreción urinaria de enlaces cruzados de colágeno y la velocidad de formación de hueso en la salud y la enfermedad. Estos compuestos son los marcadores más específicos y sensibles de la resorción ósea.

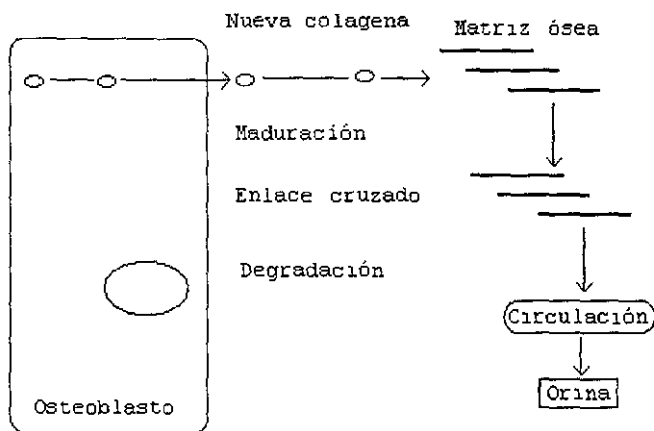


Figura 4.19 Síntesis y metabolismo de colágeno de enlaces cruzados de piridinolina. Después su agregación extracelular, las moléculas de colágeno son covalentemente enlazadas por tipo y componentes de tejido específico derivados de la lisina. Esos componentes son liberados de la matriz extracelular durante la resorción y son excretadas en orina ⁶

El modelo de enlace cruzado de colágeno es tejido específico, considerando el tipo de enlace cruzado y su concentración, aunque PyD se encuentra en cartilago, hueso, tendones y tejido vascular, DPD se encuentra exclusivamente en hueso y dentina. Más aún, debido a que la formación de enlace cruzado de colágeno es un proceso post-transduccional dependiente del tiempo, la fuente de piridinio está restringido al colágeno maduro. A diferencia de la hidroxiprolina urinaria, la cuál se encuentra en colágeno inmaduro, la excreción urinaria de PyD y DPD no está influenciada por el rompimiento de proteína recién sintetizada y refleja exclusivamente la degradación de colágeno maduro en la resorción ósea. ^{6,21} (Fig. 4.20)

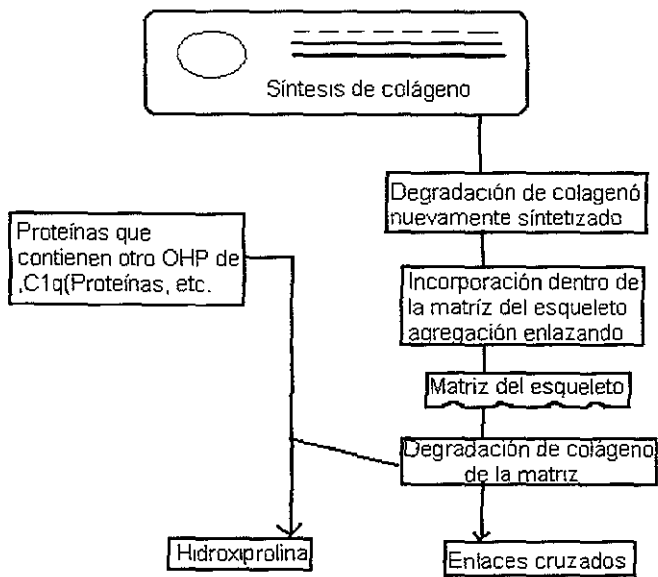


Figura: 4.20 La Comparación de enlaces cruzados de hidroxiprolina e hidroxipiridinolina en orina. La hidroxiprolina urinaria es derivada de la degradación de colágena madura y de síntesis de novo. Además otras fuentes de hidroxiprolina son la dieta y otras proteínas del colágeno, tal como la elastina y el componente del complemento, C1q de complemento. Los enlaces cruzado de hidroxipiridinolina son formados más tarde en el proceso de maduración del colágeno y son exclusivamente derivados de la ruptura de la maduración del colágeno de la matriz.⁶

En la orina del adulto 40-50 %, de los enlaces cruzados están libres y de 50-60% están unido, pero la relación de libre a unido tanto en orina como en suero depende del nivel de recambio óseo. En estudios in vitro la acción de osteoclastos sobre hueso humano sugiere que los osteoclastos liberan únicamente diferentes tipos de péptido unido. El enlace cruzado en el péptido unido puede ser parcialmente degradado a su forma libre en el riñón, por un proceso enzimático saturable.

El enlace cruzado de piridinio es medido como enlace cruzado libre, enlace cruzado unido al péptido y como enlace cruzado total. El enlace cruzado libre y total en orina se media por HPLC, pero el incremento en la sensibilidad de los métodos, da la posibilidad de medirlos en suero, donde ellos están 100 veces menos concentrados.

El enlace cruzado unido a péptido en orina puede ser cuantificado por medición del telopéptido N del colágeno tipo I (NTX) osteomark o el telopéptido C (crosslaps)^{6,21}

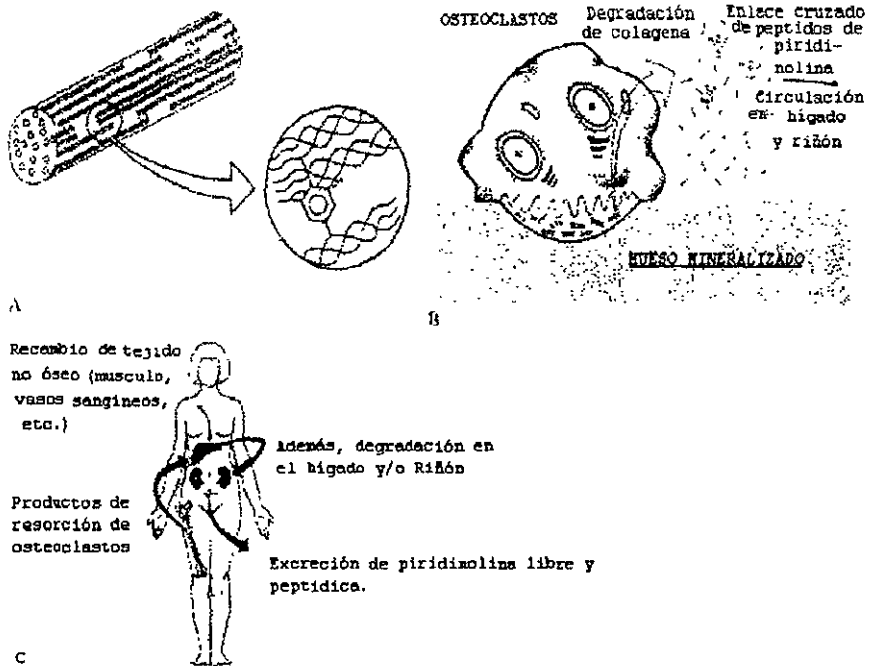


Figura 4.21 Ilustra la fibra original de la colágena de enlace cruzado de piridinolina (A), la proteólisis osteoclástica del colágeno del hueso (B), y fuentes adicionales de tejido y otros sitios secundarios del catabolismo que pueden contribuir al almacén de el enlace cruzado de a.a. con el colágeno y los péptidos encontrados en orina (C).^{11,13}

4.2.2 Osteopontina

La osteopontina es la principal proteína aniónica del hueso, con peso molecular de 32,600 daltons, extensamente sustituida con oligosacáridos unidos por enlace o-glucosídico y grupos fosfato unidos a residuos de serina. La proteína contiene dos dominios potencialmente funcionales, uno de los dominios es una secuencia de poli ácido aspártico, el cuál puede mediar la unión de la proteína a la hidroxiapatita así como inhibir el crecimiento de la misma. Otro dominio funcional es la secuencia RGD (arginina - glicina - ácido aspártico) de unión a la célula. Se ha demostrado que la osteopontina se une a los osteoclastos *in vitro*.²²

4.2.3 Hidroxiprolina

La hidroxiprolina se ha utilizado extensamente como marcador de resorción ósea. Representa al rededor del 13% del contenido de aminoácidos contenidos en el colágeno y es liberado a la circulación durante la resorción ósea pero no es reincorporado a colágeno nuevo. Circula en forma libre (90%) y unido a péptidos. La mayor parte de la hidroxiprolina libre es filtrada y reabsorbida por el riñón.

La hidroxiprolina esta presente en la orina bajo tres formas:

- Hidroxiprolina libre.
- Pequeños péptidos que contienen hidroxiprolina, que son dializables y representan al rededor del 90% de la excreción total urinaria de este aminoácido.
- Un pequeño número de polipéptidos no dializable que contiene hidroxiprolina.

Únicamente alrededor del 10% de la hidroxiprolina liberada del colágeno degradado es eliminado en la orina. La forma no dializable, la cual representa 10% de la hidroxiprolina total urinaria, se cree proviene de la degradación del propéptido de procolágena N-terminal y es un marcador de formación ósea. La hidroxiprolina urinaria tiene 4 grandes desventajas como marcador de resorción ósea:

- Una fracción significativa de esta es derivada de fuentes no óseas.
- La hidroxiprolina se absorbe de diferentes fuentes de la dieta y esta debe estar restringida por 24 horas antes de que se obtenga la muestra.
- La mayor parte de hidroxiprolina es metabolizada en el hígado y degradada a urea y dióxido de carbono.
- La fracción C1q del complemento contiene cantidades significativas de hidroxiprolina.

4.2.4 Calcio urinario en ayunas

El ensayo más barato que da información de la resorción ósea son las mediciones de calcio en ayuno, realizada en una muestra de orina obtenida por la mañana y corregidas por la excreción renal de creatinina. Es útil para detectar un marcado incremento de resorción ósea pero carece de sensibilidad, ya que refleja la cantidad de calcio liberado durante la resorción, pero el manejo renal de calcio esta influenciado por las hormonas que regulan el calcio y por los estrógenos.

4.2.5 Glucosidos de hidroxilisina

Todas las proteínas de colágeno contienen residuos de hidroxilisina glucosilados. Hay dos formas principales, Glucosilgalactosilhidroxilisina (GGHyl) y Galactosilhidroxilisina (GHyl). Estas son excretadas cuantitativamente en la orina como glucósidos de hidroxilisina presumiblemente como productos del colágeno. La relación GGHyl / GHyl es 1.61 y 0.15 para la piel de adulto humano y hueso respectivamente, por lo que GHyl se considera un marcador específico de colágeno del hueso.

4.2.6 Fosfatasa Ácida Resistente a Tartrato (TRAP)

La fosfatasa ácida es una enzima lisosomal que esta presente principalmente en hueso, próstata, plaquetas, eritrocitos, y bazo. Esas diferentes enzimas pueden ser separadas por métodos electroforéticos. La fosfatasa ácida de hueso es resistente a L (+)-tartrato, mientras que la enzima prostática es inhibida. La fosfatasa ácida circulante en sangre muestran una actividad en suero mayor que en plasma. El TRAP en plasma se incrementa en un serie de desórdenes metabólicos de recambio óseo, y se eleva después de la ooforectomía y en osteoporosis vertebral.

La fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) se mide en suero como marcador bioquímico de resorción ósea. La TRAP corresponde a la isoenzima 5 de la fosfatasa ácida, es de origen óseo y se diferencia de otras como la prostática y la isoenzima 3 plaquetaria, en su resistencia al tartrato. Es liberada por los osteoclastos durante la fase de reabsorción ósea. Su utilidad ha sido comprobada en investigaciones realizadas con cultivos de osteoclastos y se relaciona negativamente con la densidad mineral ósea.^{30,14}

CAPITULO 5

5. OSTEOPOROSIS

Las anomalías del remodelado óseo pueden provocar una serie de alteraciones en el esqueleto. (tabla 5.1)¹

ANORMALIDADES DE LA REMODELACIÓN EN METABOLISMO Y DESORDENES INFLAMATORIOS DE HUESO.

	RESORCIÓN OSEA	FORMACIÓN OSEA
Osteoporosis	↑ ↑ ^a	↑
Glucocorticoides osteoporosis	↑	↓ ↓
Hiperparatiroidismo	↑ ↑	↑ ↑
Hipertiroidismo	↑ ↑	↑ ↑
Enfermedad de Paget ^b	↑ ↑	↑ ↑
Inflamación	↑ ↑	↓
Osteoporosis ^c	↓ ↓	↑
Inmovilización	↓	↓ ↓

^a ↑ ↑ incremento definitivo; ↓ ↓ decremento definitivo; ↑ incremento variable; ↓ decremento variable.
^b Algunas lesiones pueden ser ampliamente osteoclasticas, pero muestra un mayor incremento en la actividad osteoblastica.
^c El incremento de la formación es responsable únicamente en raros casos

TABLA: 5.1

La pérdida de hueso en la inflamación, en la enfermedad periodontal y en la artritis probablemente es el resultado de la combinación de estimular la resorción e inhibir la formación, lo cual ocurre por acción de las citocinas y las prostaglandinas. La interleucina 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral así como el factor de crecimiento están relacionados en la respuesta patológica del esqueleto, particularmente en la osteoporosis asociada a la deficiencia de estrógenos, hiperparatiroidismo y en la enfermedad de Paget.¹

La osteoporosis primaria es el desorden metabólico más común del esqueleto. Esta alteración se ha dividido en el tipo 1 u osteoporosis postmenopausia y el tipo 2, u osteoporosis senil; sin embargo recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos es importante en la patogénesis de ambos tipos de osteoporosis tanto en hombres como en mujeres.

La osteoporosis se define como la disminución en la masa ósea y disminución en la fuerza o tensión de los huesos, provocando un incremento en el riesgo de fracturas y puede ser provocado por:

- En el adulto joven, incapacidad de alcanzar un pico máximo de masa ósea.
- Un exceso en la resorción del hueso, después de que el pico máximo de masa ósea se ha alcanzado.
- Alteración en la fase de formación de hueso durante el remodelado.

Los estudios realizados actualmente, utilizando marcadores óseos, demuestran que en la menopausia hay una remodelación ósea acelerada, que la formación de hueso puede incrementarse al máximo, pero que la velocidad de formación ósea no es la adecuada para reponer el hueso perdido durante la resorción. Esto puede deberse ya sea a un defecto en la función de los osteoblastos o a una pérdida del molde en la excesiva resorción. El defecto en la función de los osteoblastos puede ser consecuencia del envejecimiento celular, pero también puede ser el resultado de una disminución en la síntesis o actividad sistémica de ellos y de los factores locales de crecimiento. En realidad puede ser una interacción compleja entre los estrógenos y los factores locales de crecimiento. (Fig. 5.1) Uno de los mayores retos en el campo de la osteoporosis es el determinar, si cualquiera de estos factores son críticos en la patogénesis.¹

5.1 Clasificación de osteoporosis

La osteoporosis puede ser definida desde un gran número de perspectivas

La osteoporosis ha sido definida como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y deterioro del tejido óseo, dando como resultado un incremento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. Hay varios terminos para describir o caracterizar a la osteoporosis de acuerdo a la etiología, edad y características clínicas.

** De acuerdo a la etiología*

5.1.1 Osteoporosis primaria:

Se refiere a la condición en la cual la masa ósea disminuye e incrementa la susceptibilidad a las fracturas, presentándose esta en las mujeres postmenopausicas (osteoporosis postmenopausica) y en hombres y mujeres, ancianos o adultos mayores. (osteoporosis senil);

5.1.2 Osteoporosis secundaria:

Se refiere a la pérdida de hueso debida a un desorden clínicamente identificable por ejemplo hiperparatiroidismo e hipertiroidismo

** La osteoporosis primaria puede ser subdividida en involucional e idiopática.*

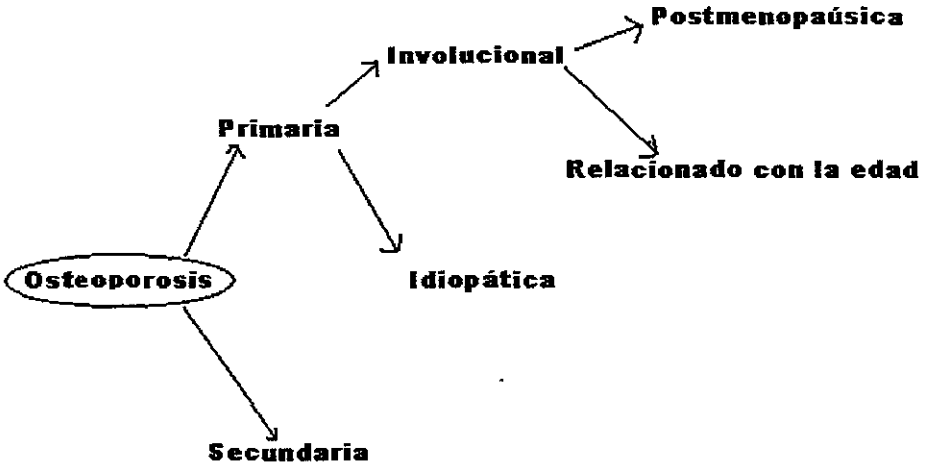
5.1.1.1 La osteoporosis involucional es la forma común de la osteoporosis primaria que inicia en la vida media y llega a ser más común con la edad.

5.1.1.2 La osteoporosis idiopática se refiere a las formas poco comunes de la osteoporosis primaria encontradas en niños y adultos jóvenes.

La osteoporosis primaria involucional puede ser subdividida en dos distintos síndromes basados en las características clínicas, cambios hormonales y su relación con la menopausia y la edad.

5.1.1.1.1 La osteoporosis postmenopáusica, típicamente afecta a la mujer 15 a 20 años después de la menopausia. La deficiencia de estrógenos tiene un papel importante en el desarrollo de esta osteoporosis.

5.1.1.1.2 Osteoporosis relacionada con la edad . Típicamente afecta tanto a hombres como mujeres, aproximadamente a los 75 años o más tarde. Se debe a una disminución en la actividad de los osteoblastos junto con daño en la absorción intestinal de calcio, lo que ocasiona hiperparatiroidismo primario.^{2,3}



La osteoporosis postmenopáusica relacionada con la edad es una enfermedad heterogénea. No todas las mujeres u hombres pueden desarrollar osteoporosis severa y fracturas, aún cuando todos los adultos mayores cursan a lo largo de la vida con una disminución de la masa ósea. Los pacientes en forma individual que comparten perfiles clínicos similares pueden mostrar diferente comportamiento, en la pérdida de hueso, fractura y respuesta a la terapia.

Durante la evaluación inicial de los pacientes adultos de edad media, se investigan los factores de riesgo para la pérdida de hueso como se muestra en la (Tabla 5.2) y las causas de la osteoporosis secundaria, tal como el hipertiroidismo o el tratamiento con glucocorticoides. Debido a que la osteoporosis temprana es asintomática y es el resultado de un proceso a lo largo de la vida, es importante permanecer alerta a la presencia de estos factores que contribuyen al desarrollo y seguimiento de la enfermedad.³

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR OSTEOPOROSIS

1.- Factores Genéticos: Raza blanca Limitado al norte de Europa Poca masa ósea Defectos en síntesis o estructura de colágeno
2.- Deficiencia Nutricional: Fosfato de calcio Vitamina D (poca exposición al sol y sin suplemento en la dieta) Vitamina C Proteína
3.- Hipogonadismo:
4.- Fármacos y drogas Alcohol Corticoesteroides Hormona tiroidea Anticonvulsivos Quimioterapia para cancer Heparina Cafeína
5.- Fumar
6.- Enfermedades gastrointestinales: Resección intestinal o gástricas Mala absorción Insuficiencia Pancreática Enfermedad Hepática
7.- Enfermedades renales
8.- Hiperparatiroidismo.
9.- Hipertiroidismo.
10.- Inmovilización y falta de ejercicio.
11.- Excesivo ejercicio para perder peso, amenorrea, o ambos.

TABLA 5.2

La historia clínica puede revelar amenorrea primaria o secundaria, uso de alcohol y cigarro, tratamiento con fármacos, hábitos dietéticos, problemas gástricos o intestinales, pobre exposición a la luz e inmovilización. El examen físico puede sugerir condiciones tales como el hipertiroidismo o exceso de glucocorticoides.

El seguimiento clínico de la modificación de los factores de riesgo para la osteoporosis.

Para el manejo de los pacientes con osteoporosis, la evaluación del recambio óseo puede ayudar en el seguimiento de la respuesta a la terapia, y en la evaluación de la recurrencia después de que la terapia ha sido descontinuada. (fig. 5.2) ^{2,3}

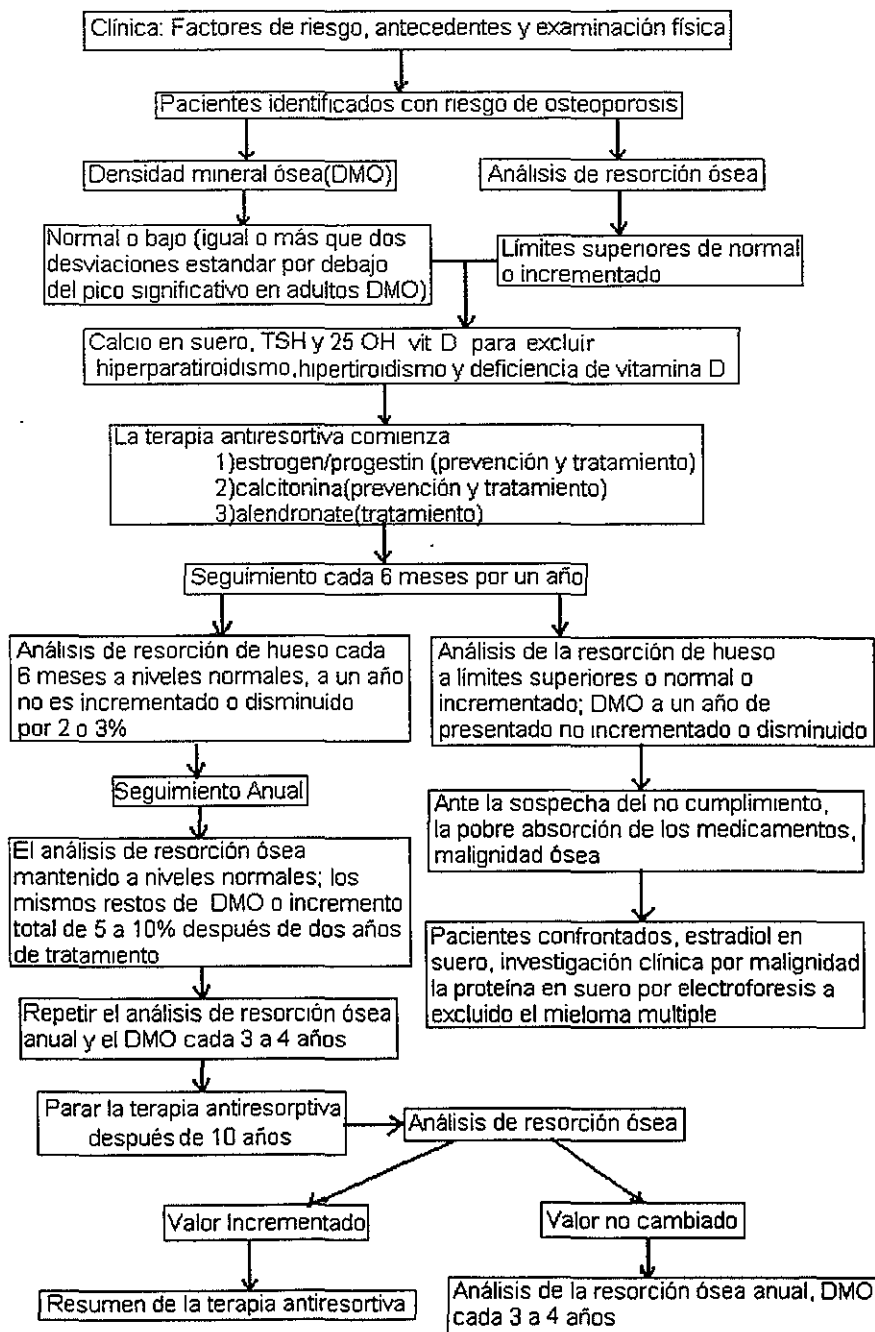


FIGURA 5.2

Ya que la osteoporosis es un desorden del hueso caracterizado por una disminución de la masa del hueso y fracturas de la cadera, muñeca, y columna vertebral, las estrategias terapéuticas para tratar la osteoporosis son diseñadas para maximizar la masa ósea a través de una nutrición adecuada, administración apropiada de calcio y vitamina D, mantenimiento de ciclos menstruales fisiológicos y un programa de ejercicio. Para los casos de alto recambio óseo –osteoporosis en la cual la resorción osteoclástica aumenta- las opciones de tratamiento incluyen terapia hormonal, calcitonina, y bifosfanatos y para la osteoporosis con bajo remodelado óseo debido a una deficiente formación de hueso (osteoblastos), el tratamiento incluye régimen de fluoruro, hormona paratiroidea y péptidos análogos o relacionados a la hormona paratiroide. Para ambos casos la determinación de la densidad ósea define las condiciones actuales del paciente y la medición de los niveles de N-telopeptidos predice el futuro del paciente considerando fracturas, y la presencia de factores de riesgo para las fracturas de cadera establece la ventaja terapéutica por el tratamiento. (tabla 5.3) ^{2,3}

**Protocolo actual para el tratamiento de osteoporosis
como sugerencia especial para hospital**

- I. Premenopausia
 - A. Eumenorreico
 - 1. Calcio fisiológico (1000 mg/día)
 - 2. Vitamina D (400 IU/día)
 - 3. Ejercicio
 - B. Amenorreico
 - 1. Calcio fisiológico (1000 mg/día)
 - 2. Estrógenos y progestin* ciclico o píldoras de control natal
 - 3. Vitamina D (400-800 IU/día)
 - 4. Una apropiada entrada calorica
 - 5. Ejercicio
- II. Posmenopausia
 - A. Densidad mineral ósea dentro de 1 DS menos que el pico normal de masa ósea
 - 1. Calcio (1500 mg/día)
 - 2. Vitamina D (400-800 IU/día) dosis superior para destinos individuales
 - 3. Considerar estrógenos y pregesterona* ciclicos
 - B. Densidad mineral ósea 1-2.5 SD menos que el pico normal de masa ósea y no fractura
 - 1. Calcio (1500 mg/día)
 - 2. Vitamina D (400-800 IU/día) dosis superior para destinos individuales
 - 3. Estrógeno y progestin* ciclico o alendronate (10.0 mg/día) si la densidad ósea de 2.0 SD es menos que el pico de masa ósea distinto a 5 mg/día.
 - C. Densidad mineral ósea >2.5 DS menos que el pico de masa ósea o fractura
 - 1. Calcio (1500 mg/día)
 - 2. Vitamina D (400-800 IU/día) dosis superior para destinos individuales
 - 3. Calcitonina (50-100 unidades subcutáneas o 200 unidades en spray nasal diariamente), en caso de fractura o dolor de espalda
 - 4. Estrógeno y progestin* ciclico o alendronate 10.0 mg/día

TABLA 5.3

CAPITULO 6

6. OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES ¹

El tratamiento con altas dosis de glucocorticoides que dure más de tres meses reduce la masa ósea, sin importar la edad, sexo ni raza del paciente. Como la pérdida de hueso es más grave en los primeros 6 a 12 meses del tratamiento, la profilaxis para conservar el hueso – con calcio, vitamina D, un bisfosfanato y ejercicio – debe iniciarse tan pronto como lo permita el estado clínico, sin esperar a que la enfermedad esté controlada.

Una mujer de 71 años presentó una historia de tres meses de fatiga, grave rigidez y dolores de cuello y espalda y pérdida de peso de 10 libras. Dijo no haber tenido dolores de cabeza, claudicación masticatoria, sensibilidad a la presión en el cuero cabelludo ni vista anómala. Estaba tomando un analgésico sin receta pero nunca le habían aplicado terapia de reposición de hormonas.

Al examen físico, la paciente se quejó de molestias y dolor ante el movimiento de cuello y hombros y de rigidez al caminar por el consultorio. En todas las articulaciones interfalángicas distales se observó osteoartritis.

Los resultados de las pruebas de laboratorio señalaron que la paciente tenía anemia normocítica y normocrómica con hematócrito de 31% (Valor de referencia : Hto. = 41 %) y velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSE) de Westergren de 85 mm/ hora. Los restantes valores de los cuadros hemático y químico eran normales.

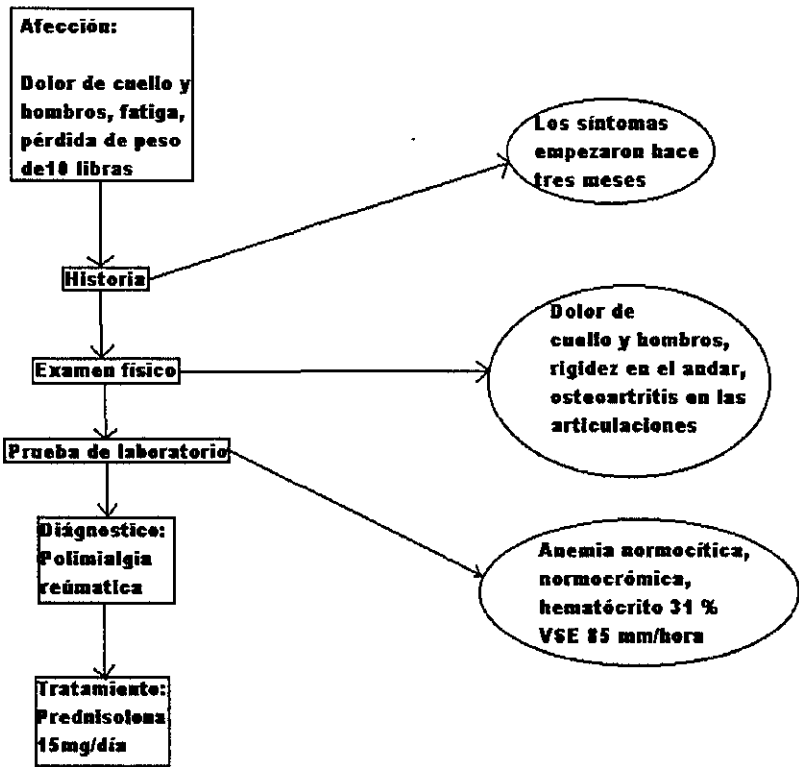
Se diagnosticó polimialgia reumática y se inició terapia con prednisona, 15 mg diarios. En la semana siguiente los síntomas de la paciente mejoraron de manera espectacular y la VSE se abatió hasta 38 mm/ hora. Se le redujo la dosis diaria de prednisona en 1 mg por semana, pero cada vez que se intentaba bajarla a menos de 10 mg diarios explotaban todos los síntomas y subía la VSE por encima de 50 mm/ hora. Al cabo de dos meses de tratamiento se vio que se necesitaría la prednisona por lo menos varios meses más.

Aun antes de enfermarse, esta paciente corría riesgo de fractura osteoporósica. Ahora que se expone a un tratamiento prolongado con glucocorticoides de altas dosis, el peligro se multiplica.

Al igual que los demás tejidos del cuerpo, el hueso sufre un recambio continuo; los osteoclastos resorben hueso y los osteoblastos fabrican osteoides, la matriz del hueso nuevo. En el adulto joven y sano los índices de resorción y de formación son equivalentes, pero al avanzar la edad la formación no se mantiene a la par de la resorción. La mengua en masa ósea debida a la edad empieza alrededor de los 35 años. En la mujer, la mengua se acelera después de la menopausia, al perderse el efecto protector del estrógeno. La población con mayor riesgo de osteoporosis sintomática (es decir, fracturas) es la de mujeres blancas post-menopáusicas, sobre todo las de ascendencia del norte de Europa que tienen los huesos pequeños y son delgadas (aunque no necesariamente de baja estatura) y tienen la piel pálida.

El grupo que les sigue en riesgo máximo es el de la mujer asiática post-menopáusica, si bien su índice de fracturas es bastante inferior al de la mujer blanca. El varón blanco mayor de 50 años está probablemente en el tercer escalón de riesgo alto. Las mujeres hispana y afroamericana tienen un riesgo bastante inferior al de la blanca y la asiática, en parte debido a su tendencia genética a una proporción más alta de masa ósea respecto a la masa corporal.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO



6.1 Los glucocorticoides frente al hueso.

Sin que importe la edad, el sexo ni la raza del paciente, el tratamiento con glucocorticoides en altas dosis que dure más de tres meses tiende a disminuir la masa ósea. Los glucocorticoides actúan sobre la masa ósea de varias maneras. En primer lugar reducen espectacularmente la formación de hueso al impedir que los precursores del osteoblasto se conviertan en osteoblastos y al impedir que los osteoblastos maduros produzcan osteoides. En segundo lugar los glucocorticoides elevan la resorción del hueso, si bien de modo indirecto. Obstaculizan la absorción de calcio en el tubo digestivo y hacen subir la secreción de calcio por el túbulo renal. El consiguiente descenso de nivel de calcio en plasma dispara la secreción de la hormona paratiroidea, que a su vez activa los osteoclastos. En estas circunstancias, la función estructural del hueso es sobrepasada por su función de depósito de iones- entre ellos calcio, fósforo, magnesio, sodio y carbonato- que son críticos para el funcionamiento del cuerpo.

Por último, los glucocorticoides cierran el eje hipotalámico-pituitario.- El descenso en producción (adrenal y testicular) de andrógeno restringe el estímulo de la formación de hueso por parte del andrógeno.

Hay por lo menos dos grupos de investigadores que han estudiado la velocidad de pérdida de hueso durante la terapia con glucocorticoides en pacientes afectados en enfermedades reumáticas. Uno de los grupos midió la masa del hueso mediante densitometría de fotón dual; el otro grupo hizo una biopsia de la cresta ilíaca y cuantificó la formación de hueso en las secciones descalcificadas. Los dos grupos llegaron a las mismas conclusiones:

La mayor parte del hueso se pierde en los primeros doce meses de tratamiento, en especial en los primeros seis meses. Después de esta dramática reducción temprana, la pérdida se estabiliza en velocidad y continúa a un ritmo muy lento.

Hasta hace poco, la práctica habitual en pacientes necesitados de terapia con glucocorticoides en altas dosis consistía en centrarse exclusivamente en la enfermedad misma, ya fuera transtorno reumático, asma, enteropatía inflamatoria o alergia. Como los pacientes necesitados de prednisona en altas dosis están , por definición, muy enfermos, era lógico evitar toda la medicación que no fuera la imprescindible para hacer retroceder la enfermedad, por temor a que una terapia complementaria agudizara su estado. Sólo una vez controlada la enfermedad y una vez rebajada gradualmente la dosis de prednisona hasta el nivel de mantenimiento, se le dedicaba atención a proteger el hueso. Por desgracia, para lograr controlar la enfermedad se suelen necesitar seis meses por lo menos, el preciso periodo en que se pierde hueso con mayor rapidez. Por consiguiente, ahora se sostiene que la conservación del hueso debe iniciarse tan pronto como lo permita el estado clínico.

6.2 PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS.

En la química del plasma practicada dos meses después de iniciarse el tratamiento de la paciente con prednisona se observó normalidad en los niveles en plasma del calcio, calcio ionizado, fosfatos inorgánicos y fosfatasa alcalina. La orina colectada durante 24 horas reveló que la excreción total de calcio fue de 80 mg (valores de referencia 130-250 mg). El promedio de ingestión diaria de calcio por la paciente se estimó en 500 mg.

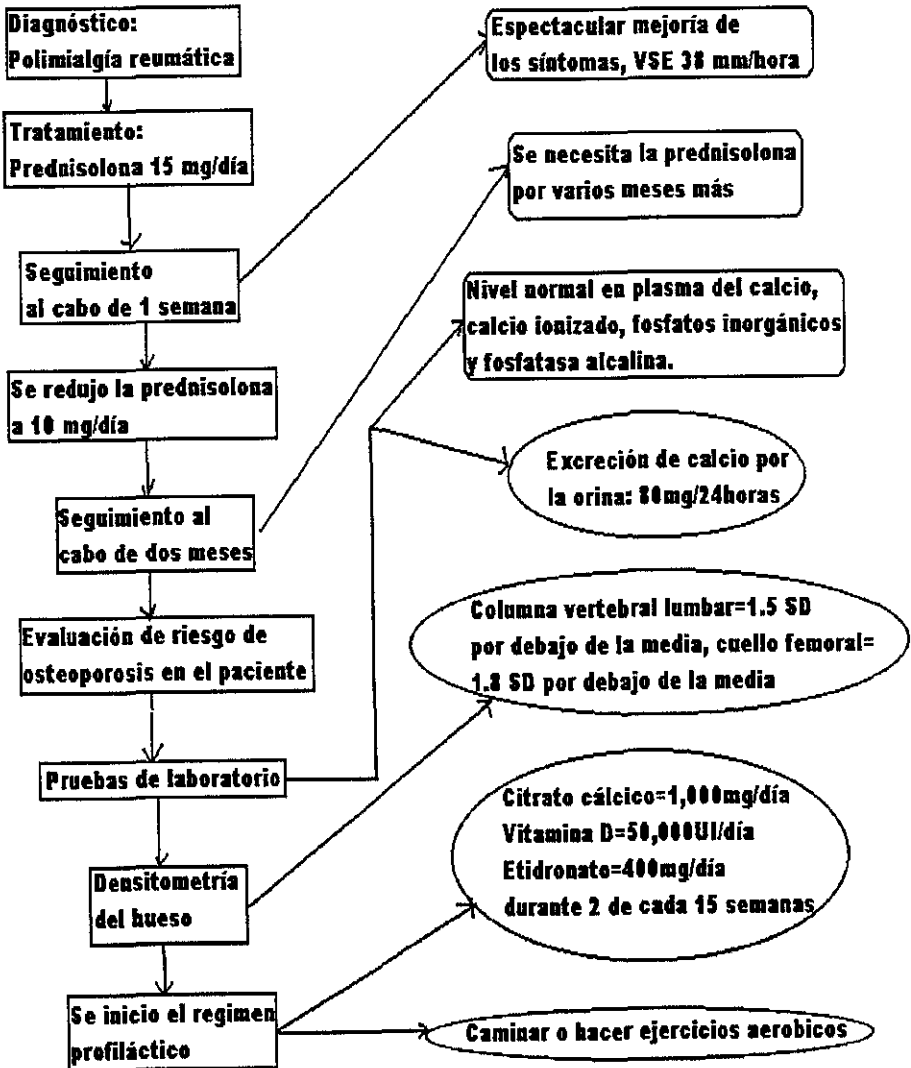
Los rastreos densitométricos cuantitativos del hueso por fotón dual con base en rayos X mostraron que la masa ósea en la columna vertebral lumbar estaba a 1.5 SD (desviaciones estándar) por debajo de la media en testigos blancos jóvenes del sexo femenino; en el cuello femoral, la masa ósea estaba a 1.8 SD por debajo de la media.

Se inició un régimen intensivo de terapia preventiva. La medicación abarcó citrato cálcico (1,000 mg con el desayuno), vitamina D (50,000 UI una vez por semana) y etidronato disódico (400 mg al día con el estómago vacío al acostarse durante dos de cada 15 semanas). El programa de ejercicios consistió en caminar 30 minutos sin interrupción de tres a cinco veces por semana o bien en realizar ejercicios aeróbicos de acondicionamiento de bajo impacto durante 20 a 30 minutos por lo menos tres veces por semana.

Los resultados de la densitometría en esta paciente indicaron que corría un riesgo moderado de fractura. En condiciones ideales se debería realizar el estudio de densitometría de línea base antes de dar comienzo a la terapia con glucocorticoides. En los institutos, sin embargo, hay que programar la densitometría con una semana de anticipación, y la mayoría de los pacientes están demasiado enfermos para esperar tanto; a menudo se empieza el tratamiento con glucocorticoides el mismo día que son observados por el médico. El médico suele gestionar la densitometría dentro de las dos semanas de haberse iniciado la terapia.

Lamentablemente el costo de la densitometría puede ser problema, sobre todo en pacientes que participan en estudios de seguimiento longitudinal. Algunos sostienen que la respuesta al tratamiento se puede determinar sin tener conocimiento de la densidad del hueso. Se mide la densidad del hueso a intervalos de un año durante todo el tratamiento y se utilizan los resultados para guiar la terapia. Si la densidad del hueso aumenta, se toma como prueba de que se esta siguiendo la estrategia correcta. Si está estable, por lo general no se cambia la terapia, pero si desciende, entonces sí se cambia.

ALGORITMO DE MANEJO



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

6.3 CALCIO Y VITAMINA D

El régimen profiláctico se inicia con farmacoterapia - con calcio, vitamina D y un bisfosfonato - para contrarrestar el efecto adverso de los glucocorticoides, sobre la absorción de calcio y la resorción de hueso. Para reducir al mínimo la pérdida de hueso y de músculo, el régimen incluye además ejercicios contra la fuerza de gravedad. En la mayoría de los casos, este régimen de tratamiento profiláctico hace subir la masa ósea en un 5 % a 8 % en el curso de dos años. Después de eso, la masa ósea empieza a disminuir lentamente aunque se continúe el tratamiento.

El calcio suplementario es de eficacia moderada en el paciente joven y en la mujer que ha dejado bastante atrás la menopausia. Pero en los primeros cinco años siguientes a la menopausia, los suplemento de calcio tienen un efecto mínimo, o incluso nulo, sobre la masa ósea, en gran parte por los efectos negativos de la retirada del estrógeno. La ingestión diaria total de calcio que se recomienda a la mujer posmenopáusica es de 1,500 mg. La dieta media norteamericana de personas que toleran productos lácteos suministra de 700 a 800 mg al día. Por fortuna, las personas con antepasados del norte de Europa, que tienen el mayor riesgo de osteoporosis, tienen también menor probabilidad de intolerancia a la lactosa. La mayoría de los asiáticos, por desgracia, sí tienen intolerancia a la lactosa.

Los efectos secundarios del calcio por vía oral consiste en estreñimiento y un ligero aumento en la excreción de calcio por la orina. En pacientes que tengan buena absorción intestinal de calcio, el aumento máximo en la orina es alrededor de 10 % de la dosis, lo cual puede ser motivo de preocupación en pacientes con historia de nefrolitiasis.

Como los glucocorticoides inhiben la absorción intestinal del calcio, éste puede no ser absorbido en gran cantidad aun en pacientes que tomen 1,500 mg diarios. Puede necesitarse un refuerzo de vitamina D con 800 UI. Esa cantidad suele ser insuficiente en pacientes que se están tratando con glucocorticoides.

Para determinar la dosis adecuada de vitamina D, se empieza por valorar la excreción de calcio por la orina, ya sea con una recogida de orina de 24 horas o bien, lo que es menos exacto pero más cómodo, mediante la proporción calcio-creatinina en dos horas. La excreción total de calcio oscila normalmente entre 130 y 250 mg diarios. Según la experiencia, la mayoría de los pacientes que toman glucocorticoides en altas dosis tienen un nivel bajo de calcio en la orina, a pesar del aumento provocado en la secreción renal por el fármaco. Si la excreción de calcio por la orina en 24 horas es inferior a 130 mg, se empieza la terapia con 50,000 UI de vitamina D por semana y se titula la dosis después de volver a medir el nivel del calcio en la orina. Una alternativa es el calcitriol, empezando con 0.25µg diarios.

Tanto la vitamina D como el calcitriol son riesgos en potencia. Con facilidad provocan hipercalcemia, sobre todo en pacientes postrados en cama por una enfermedad concomitante, puesto que ello, naturalmente hace subir la resorción de hueso y la eliminación de calcio. Si un paciente que esta tomando calcio cae en cama, se debe vigilar el nivel de calcio en plasma.

La vitamina D es almacenada por los lípidos y permanece muchas semanas en el cuerpo; por tanto, esta forma de hipercalcemia es de lenta resolución. Es más fácil de manejar la hipercalcemia en pacientes que toman 1,25-dihidroxi vitamina D, porque se elimina mucho más rápidamente.

Otro peligro potencial esta en que, al elevarse el nivel del calcio en orina (signo deseable, pues indica mejoría en la absorción del calcio) se le pueden formar cálculos renales al paciente. Si bien no existe umbral específico para el nivel de calcio en la orina, se prefiere mantener entre 130 y 200 mg la excreción total de calcio por la orina en 24 horas. Aún así, a algún paciente se le formará ocasionalmente un calculo, en cuyo caso es preciso retirar la vitamina D. Una buena hidratación y el rápido tratamiento de infecciones del aparato urinario ayudan a impedir la formación de cálculos.

En pacientes con historia de cálculos renales, la decisión de recetar vitamina D es cuestión de criterio. Si ya han tenido fracturas osteoporóticas, se puede recetar la vitamina D y arriesgarse a la formación de cálculos. Si no han tenido fracturas, no se corre el riesgo, sea cual fuere el nivel de calcio en la orina.

6.4 BISFOSFANATOS

Como los bisfosfanatos tienen una historia comprobada en la osteoporosis idiopática - un descenso superior a 50% en el índice de fracturas al cabo de dos años de tratamiento - se está haciendo más frecuente administrarlos para impedir la osteoporosis en los primeros seis meses de la terapia con glucocorticoides.

El etidronato es el único bisfosfanato de venta en los Estados Unidos. Se administra en forma cíclica (dos semanas sí, 13 semanas no) porque causa osteomalacia si se toma diario varios meses seguidos. El fármaco se toma diario varios meses seguidos. El fármaco se toma con el estómago vacío, porque los cationes divalentes estorban su absorción.

Las ventajas del etidronato son su bajo costo y la facilidad de administración: el médico solo ha de extender la receta y el paciente hace lo demás. Para el paciente, en cambio, el etidronato presenta cierta complejidad: debe recordar tomarlo sólo durante dos semanas y siempre con el estómago vacío. Como el fármaco forma parte de una estrategia de prevención, el paciente no tiene incentivo especial para mantener el régimen cíclico si no ha sufrido fractura alguna.

Podemos esperar que en un futuro próximo se pongan a la venta otros bisfosfanatos eficaces. La ventaja común a todos los bifosfanatos es la ausencia virtual de efectos secundarios. Algunos de los pacientes llegan a quejarse de náuseas y gases con el etidronato, aunque en pruebas clínicas esas dos complicaciones no fueron más frecuentes que con placebo.

6.5 OTRAS MEDIDAS

Calcitonina. Fuera del calcio, la vitamina D y los bisfosfanatos, el único anti-osteoporósico aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) es la calcitonina. Los inconvenientes de la calcitonina están en los efectos secundarios (náuseas y rubor), en el alto precio y en la administración subcutánea. El paciente debe aprender a inyectársela él mismo - aterradora perspectiva para una persona de edad avanzada con una enfermedad reumática activa- o cargar con el gasto de la visita de una enfermera.

Debido a sus desventajas, no se usa la calcitonina como profiláctico de primera línea. En cambio se reserva para pacientes que hayan tenido fractura y tenga fuertes dolores. En esos casos la calcitonina tiene una ventaja más: a veces tiene efecto analgésico.

Fluoruro. Si ninguna de las medidas expuestas arriba ha evitado fracturas, cabe pensar en el fluoruro de sodio. No hay duda alguna de que el fluoruro estimula a los osteoblastos a producir osteoides, incluso en pacientes tratados con glucocorticoides. Se ha demostrado con claridad que en un 70% de los pacientes el tratamiento con fluoruro eleva la densidad en las vértebras; sin embargo, no suele elevar la densidad en la cadera.

La terapia con fluoruro es discutible porque, según ciertos indicios, el nuevo hueso, aún siendo más denso, es frágil y se rompe con facilidad. En una prueba controlada que arrojó un ascenso en el índice de fracturas vertebrales y extravertebrales en pacientes tratados con fluoruro, el régimen de dosificación fue de 75 mg diarios durante cuatro años.

El fluoruro es de eficacia razonable si se da en dosis bajas por tiempo limitado. Nunca se administra más de 50 mg diarios, a lo sumo durante 18 meses. Entonces se suspende el fármaco hasta que empieza a descender la masa ósea, lo que generalmente sucede al cabo de otros 18 meses (aún no es demostrable totalmente) que el tratamiento con fluoruro hace realmente que disminuya el índice de fracturas de vértebras, y lo recetan a pacientes que siguen sufriendo fracturas a pesar de las estrategias aprobadas por la FDA y mencionadas más arriba.

En cambio el fluoruro tiene notables efectos secundarios, como dificultades gastrointestinales y úlceras pépticas. En forma ocasional produce fuertes dolores óseos, sobre todo en las piernas, lo que por lo general obliga a retirar el fármaco.

Hormonas. También los andrógenos hacen subir la masa ósea en pacientes que toman glucocorticoides. La elección habitual es la nandrolona, que se administra por vía intramuscular una vez cada varios meses. La hormona causa una ligera masculinización, lo que hace impopular con las mujeres, y puede producir daños al hígado. En el hombre la nandrolona puede gravar una hipertrofia benigna de próstata y acelerar el avance del cáncer de próstata. Si bien la nandrolona se consigue en los Estados Unidos, no ha obtenido la aprobación de la FDA como tratamiento de la osteoporosis. Esto, unido al clima médico-legal de este país, puede desalentar su uso.

* Un nuevo tratamiento a la vista es una versión sintetizada de la actividad de la hormona paratiroidea (HPT). La HPT en grandes cantidades rebaja la síntesis del colágeno óseo, pero en pequeñas cantidades puede elevar la síntesis. La HPT sintética promete ser relativamente segura y se podrá conseguir en unos pocos años.¹

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea (MBRO) han sido particularmente útiles cuando se aplican a grupos de pacientes en estudios clínicos más que a un paciente en particular. La principal desventaja en términos de la aplicación de estas pruebas en forma individual es lo que se conoce como "variación longitudinal" que es la variación de una prueba a lo largo del tiempo en un mismo paciente. La variación Inter ensayo de los MBRO, es alrededor de 10 a 15 % mientras que la variación longitudinal a intervalos semanales o mensuales es de 20 y 30 %.

A pesar de esta desventaja, se han considerado dos áreas potenciales de aplicación de los MBRO en el manejo de un paciente en forma individual.

- 1.- La identificación de pacientes "perdedores rápidos" con osteoporosis.
- 2.- Monitoreo de la respuesta del paciente a la intervención terapéutica.

Hay que considerar que la mayoría de los tratamientos disponibles actualmente para osteoporosis son fármacos anti-resorción incluyendo estrógenos, calcitonina y bifosfanatos y que estos fármacos son más efectivos en pacientes con ritmos de "pérdida rápida". Los densitómetros óseos también tienen la capacidad de medir la pérdida de masa ósea, pero debido al error de precisión en los instrumentos y a la lentitud con que se pueden observar los cambios en el esqueleto, generalmente toma de uno a dos años antes de que se pueda obtener información sobre la pérdida de masa ósea. En contraste, los MBRO proporcionan información dinámica y rápida sobre el ritmo de la pérdida de masa ósea en cualquier momento a lo largo del tiempo.

Sabemos que entre más alto sea el ritmo del remodelado, más alta es la pérdida ósea y por lo tanto es posible predecir la pérdida ósea a través de los MBRO.

El remodelado óseo puede ser evaluado, bajo condiciones estables, tanto por una prueba de formación como una prueba de resorción ósea. La razón de que tanto uno como otro puedan ser utilizados para medir el remodelado óseo en el paciente con osteoporosis, es que debido a que condiciones estables de cronicidad, la diferencia entre formación y resorción en cualquier momento a lo largo del tiempo es relativamente pequeña comparada con la variación en el remodelado óseo en la población con osteoporosis.

En cuanto al monitoreo del tratamiento, sabemos que varios fármacos anti-resorción requieren ajustes de dosis y entre estos se encuentran los estrógenos, bifosfanatos y calcitonina. Por ejemplo un mes de uso continuo de bifosfanatos produce el máximo descenso en el ritmo del remodelado óseo, por lo que se puede hacer un ajuste en la dosis en ese momento, mientras que con densitometrías óseas seriadas se puede requerir un año o más de tratamiento para mostrar cambios significativos.

A lo largo de esta investigación hemos logrado visualizar que efectivamente el conocimiento total del metabolismo del hueso es esencial para saber en que momento es aplicable el uso de los MBRO. Sin embargo aún falta información sobre la metodología empleada para cuantificar los MBRO y cual es la mejor ya que el avance de estos métodos depende del conocimiento que se tenga de todos los procesos que ocurren en el organismo, específicamente en el proceso de remodelación ósea.

GLOSARIO

Bisfosfanatos: Una clase de drogas que inhiben la mediación de osteoclastos en la resorción ósea.

Borde ondulado: Región especializada funcionalmente de osteoclastos en la unión de la superficie ósea.

Calcitonina: Es una hormona de la glándula tiroide la cual regula el metabolismo del calcio.

Calcio: Un elemento metálico moderadamente duro, símbolo Ca; es ionizado en solución, formando Ca⁺⁺.

Canaliculos: Un canal pequeño.

Canales de Volkamann's: Pasajes de vasos sanguíneos a través del hueso.

Capilar: un vaso sanguíneo microscópico de inicio a fin, el cual intercambia materiales entre la sangre y las células del cuerpo.

Cavidad medular: Es un material suave que llena las cavidades del hueso compuesto de tejido hematopoyetico, también llamado médula.

Colágeno: El principal componente de la proteína de soporte de tejido conectivo.

Conotrópico: Que tiene efecto o influencia sobre la frecuencia cardiaca.

Densitometría ósea: Técnicas no invasivas que son utilizadas para medir densidad mineral ósea por comparación con otro material.

Descalcificación: La disminución, pérdida o deficiencia de calcio.

Diáfisis: Es la parte media del eje de un hueso largo cilíndrico.

Enzima: Una proteína secretada por el cuerpo que actúa como un catalizador por promoción o aceleramiento de un cambio químico en otra sustancia.

Enlace cruzado de colágeno: Intercambio óseo entre aminoácidos los cuáles estabiliza la molécula de la colágeno.

Enfermedad de Paget's: Una enfermedad de hueso marcada por episodios repetidos de incremento en la resorción de hueso seguida por un excesivo intento de reparar, resultando una debilitación, hueso deformado debido a la masa incrementada.

Esteroides anabólicos: Alguno de un grupo de derivados sintéticos de testosterona, usado clínicamente para promover el crecimiento y reparación del tejido óseo.

Estrógeno: Hormona del sexo femenino; inhibidor de la resorción ósea.

Fibrilla: Es una fibra o filamento frecuentemente se encuentra compuesto en par de fibras.

Fluido extracelular: Fluido fuera de las células del cuerpo.

Formación ósea: Es el proceso de sobreponer hueso nuevo en la superficie de la matriz orgánica.

Fosfatasa alcalina: Es una enzima que libera fosfato inorgánico en medio alcalino (aprox. pH 9)

Glándula paratiroides: Cuatro glándulas endocrinas pequeñas embebidas o en la superficie posterior de la glándula tiroidea, la cuál secreta PTH.

Glándula tiroide: Es una glándula endócrina con lóbulos a la derecha e izquierda sobre cualquiera de los dos lado de la traquea, la cual secreta hormona tiroidea.

Glucocorticoide: Un grupo de hormonas de la corteza adrenal.

Hidroxirolina: Un aminoácido producido en la digestión de proteínas, especialmente colágeno.

Hipercalcemia: Un exceso de calcio en la sangre.

Hiperparatiroidismo: Incremento anormal de la actividad de la paratiroide.

Hipocalcemia: Es una reducción por debajo de lo normal de calcio en la sangre.

Hipogonadismo: Es el resultado de una condición de secreción deficiente de la glándula reproductiva.

Histomorfometría: El análisis al microscopio de secciones de hueso obtenidas en biopsia.

Hormona de crecimiento: Una hormona secretada por la glándula pituitaria, la cual afecta el índice de crecimiento del esqueleto.

Hormona paratiroidea (PTH): Una hormona secretada por las glándulas paratiroides, la cual promueve la liberación de calcio del hueso dentro del fluido extracelular

Hueso cortical: Un tipo de hueso en el cual la sustancia es densamente cubierta o protegida y sus canales y sus espacios son reducidos.

Hueso trabecular: Hueso que tiene una apariencia de algo enrejado y relativamente largo en los espacios medulares (también llamado cancellous o hueso esponjoso).

Inotrópico: Relativo a las influencias que modifican la contractilidad muscular.

Insulina: Una hormona que es producida en el páncreas la cual regula el metabolismo de la glucosa.

Involucional: Se refiere a el encogimiento del tejido en la edad adulta.

Matriz: Es la sustancia intracelular homogénea de un tejido.

Metabolismo: Es el proceso químico que proviene de un lugar dentro de los tejidos, necesariamente para el mantenimiento de la vida del organismo.

Mineralización: Depósitos de minerales.

Modelamiento: Resorción de hueso viejo y la formación de hueso nuevo el cuál tiene la ventaja de no cambiar significativamente.

Ooforectomía: Cirugía o extirpación de los ovarios.

Osteoartritis: Enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que ocurre principalmente en anciano, caracterizada por degeneración del cartílago articular, hipertrofia del hueso a nivel de bordes y cambios en la membrana sinovial. Va acompañada de dolor y rigidez.

Osteoblastos: Células multinucleadas las cuáles forman hueso nuevo.

Osteocalcina: es una proteína no colágena la cuál es sintetizada por el osteoblasto e incorporada dentro de la matriz ósea.

Osteocito: Una de las numerosas células lisas, células nucleadas del hueso.

Osteoclastos: Son células largas multinucleadas las cuales absorben tejido óseo.

Osteogénesis imperfecta: Una rara enfermedad caracterizada por fragilidad ósea y sordera otosclerótica.

Osteoide: Hueso de la matriz orgánica o hueso joven que no ha sufrido la mineralización.

Osteopenia: Un decremento en la masa del hueso por debajo de los valores de referencia.

Osteoporosis: Pérdida de masa ósea por exceso de osteopenia, que lleva fácilmente a fracturas tras un pequeño trauma.

Osteoporosis primaria: Pérdida de masa ósea la cuál no es relacionada a otra enfermedad.

Osteoporosis secundaria: Pérdida de la masa ósea que es relacionada a otras enfermedades o al uso de drogas.

Remodelación: Reemplazo de hueso viejo por tejido nuevo.

Resorción: Disolución de tejido óseo.

Trabécula: Un soporte, una fibra de soporte de tejido conectivo.

BIBLIOGRAFIA POR CAPITULOS

CAPITULO 1

- 1) JAMES CROUCH, ROBERT MC CLINTIC
PRINCIPIOS DE ANATOMIA HUMANA
EDITORIAL LIMUSA 1984 MEX. PAG. 170-173
- 2) C. RONALD LEESON, THOMAS S. LEESON
ANATOMIA HUMANA
EDIT. INTERAMERICANA 1975 PAG.20-23
- 3) WILLIAM F. GANON
FISIOLOGIA MEDICA
EDIT. MANUAL MODERNO 1976 PAG.339-334
- 4) BLOOM FANCETT
TRATADO DE HISTOLOGIA
12ª EDICION INTERAMERICANA 1995 MC GRAW-HILL CAPITULO 8
- 5) DAVID H. CORMACK
FUNDAMENTOS DE HISTOLOGIA
EDIT. HARLA MEX. 1984 CAPITULO 8
- 6) ARTUR HAM
HISTOLOGIA 1988
- 7) EDITORES DR. ANTONIO FRAGA MOURED, DR. FIDENCIO CONS MOLINA
AVANCES DE OSTEOPOROSIS
TOMO I CAPITULOS 1-3 Y TOMO II CAPITULO 2
- 8) ANDERSSON; COCKAYNE.
QUÍMICA CLÍNICA. INTERAMERICANA. 1995
- 9) DAVID R EYRE
THE SPECIFICITY OF COLLAGEN CROSS-LINKS AS MARKES OF BONE AND
CONNECTIVE TISSUE DEGRADATION.
ACTA ORTHOP SCAND (SUPPL 266) 1995;66 :166-170

CAPITULO 2

- 1) S. MOHAN, D.J. BAYLINK
INSULIN-LIKE GROWT FACTOR SYSTEM COMPONENTS AND THE COUPLING OF
BONE FORMATION TO RESORPTION
HORM RES 1996; 45 (SUPPL 1): 59-62
- 2) KENNET L. BECKER J.B. LIPPIETEL , LAWRENCE G. RAISZ
PART IV: CALCIUM AND BONE METABOLISM. PHYSIOLOGY OF BONE CHAPTER: 49
PRINCIPLES AND PROCICE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLIMS.
EDITION. BY COMPANY, PHILADELPHIA. 1995
- 3) SHAVL G. MASSRY MIROSLAW SMOGORZEWSKI
THE MECANIMS RESPONSIBLE FOR THE PTH-INDUCED RISE IN CTOSOLIC CALCIUM
VARIOUS CELLS ARE NOT UNIFORM
MINER ELECTROOLYTE METAB 1995; 21: 13-28
- 4) HERRERA E. BIOQUÍMICA:
BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA FISIOLÓGICA .
INTERAMERICANA. MCGRAWHILL 1994, 1227-1254
- 5) DR. GERARDO GUERRERO YEO, DR. HUGO PEÑA RIOS
AVANCES EN OSTEOPOROSIS
CAPITULO 3 FISILOGIA Y BIOQUIMICA DEL METABOLISMO DEL CALCIO
- 6) GORDON J. STREWLER
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
THE PHYSIOLOGY OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN
VOLUMEN 342 NUMBER 3 PAG.177-185 JANUARY 20, 2000
- 7) SIMINOSKI,KERRY,MD,FRCPC; NOSSE,ROBERT G; MD,FRCPC
CALCITONIN IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS
CANADIAN MEDICAL ASSOCIATON JOURNAL VOLUME 155(7).
OCTOBER 1, 1996.PP 962-965.
- 8) HARRISON'S
PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE- 14 TH EDITION CDROM
1998 MCGRAW HILL
- 9) MONTGOMERY
CONWAY SPECTOR CHAPPELL
EDIT. HARCOURTR BAAE PAG. 567-569, 592-596,611
- 10) WILLIAM L. LOWE, JR SCIENCE MEDICINE, AMERICAN SCIENTIFIC
MARCH,APRIL 1996 PAG 62-71
- 11) THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
THE ROLE THE VITAMIN D ENDOCRINE SYSTEM IN HEALTH AND DIEASE
APRIL,13,1989

CAPITULO 3

- 2) NARINS R.Q, JONES ER, STOM MC, RUDNICK MR, AND BASTI CP 1982. DIAGNOSTIC STRATEGIES IN DISORDERS OF FLUID ELECTROLYTE AND ACID-BASE HOMEOSTASIS. AM J MED 72: 496-520
- 3) SEYMOUR F JOHN
MALIGNANCY- ASSOCIATE HYPERCALCEMIS.
SCIENTIFIC AMERICAN SCIENCE AND MEDICINE
SEPTEMBER/OCTOBER 1995: 48-57
- 4) MARTIN G. CUGAN
LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS: FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA
MANUAL MODERNO 1993, 279-303
- 4) SARAH MENYON.
LO ESENCIAL EN METABOLISMO Y NUTRICIÓN. CURSIS -> CRASH <- DE MOSBY
HARCOUT 1999, 212-213
- 5) HERRERA E.
BIOQUÍMICA: BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA FISIOLÓGICA .
INTERAMERICANA. MCGRAWHILL 1994, 1227-1254
- 6) DENNIS A NOE M.D. ROBERT C ROCK M.D.
LABORATORY OF MEDICINE. THE SELECTION AND INTERPRETATION OF
CLINICAL LABORATORY STUDIES.
WILLIAMS AND WILKINS. 1998 750-767.

CAPITULO 4

REMODELACION OSEA

- 1) MICHAEL KLEEREKOPER, MD,FACE
MARCADORES BIOQUIMICOS DE LA REMODELACION DEL HUESO
THE AMERICAN JOURNAL OF THE EDICAL SCIENCES
DECEMBER 1996 VOLUMEN 312 NUMBER 6
- 2) BIKLE, DANIEL D; MD, PHD.
BOICHEMICAL MARKERS IN THE ASSESENT OF BONE DISEASE
AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 103 (S). NOVEMBER 1997. PP. 427-436
- 3) MECHANISMS OF DISEASE. (ESQUEMAS DE METABOLISMO DEL HUESO EN
OSTEODISTROFIA RENAL)
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE JULY,20,1995 VOL. 333 NO. 3
- 4) DR. ANTONIO FRAGA Y DR. FIDENCIO CONS MOLINA
AVANCES EN OSTEOPOROSIS. CAP. 2 MARCADORES BIOQUIMICOS DE
REMODELADO OSEO.
- 5) EPSTEIN
SERUM AND URINARY MARKERS OF BONE REMODELING
ASSEMMENT OF BONE TURNOVER.
ENDOCRINE REVIEWS,1988 VOL :9,NO.4
- 6) J.B. LIPPIETEL, KENNET L. BECKER
PART IV: CALCIUM AND BONE METABOLISM
CHAPTER 55: MARKERS OF BONE METABOLIMS
PRINCIPLES AND PROCIE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLIMS.
EDITION COMPANY, PHILADELPHIA. 1995
- 7) BASIC SCIENCE AND PATHOLOGY. OSEOCALCIN. BIOCHEMICAL CONSIDERATIONS
AND CLINICAL APPLICATIONS.
CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RESERCH. NO. 226 JANUARY, 1988.
- 8) P. SZULC, M.C. CHAPUY, P.J. MEUNIER, AND DELMAS
SERUM UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN IS A MARKER OF THE RISK OF HIP
FRACTURE: A THREE YEAR
BONE VOL. 18, NO. 5, MAY 1996: 487-488
- 9) R: BLANQUÉ, C. COTTEREAUX AND C.R. GARDNER
INCREASES IN OSTEOCALCIN AFTER OVARICECTOMY ARE AMPLIFIED BY LPS
INJECTION: STRAIN DIFFERENCES IN BONE REMODELLING.
GEN. PHARMAC, VOL. 30, NO. 1, P. 51-56, 1998
- 10) SZULC, M.C. CHAPUY, P.J. MEUNIER, AND DELMAS
SERUM UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN IS A MARKER OF THE RISK OF HIP
FRACTRE IN ELDERLY WOMEN.
THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION VOL. 91 (4) APR 1993 P. 1769-1774

- 11) DAVID R. EYRE, PHD
BONE BIOMARKERS AS TOOLS IN OSTEOPOROSIS MANAGEMENT
SPINE VOLUMEN 22, NUMBER 245, PP. 17S-24S 1997
- 12) HERRERA E.
BIOQUÍMICA: BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA FISIOLÓGICA .
INTERAMERICANA. MCGRAWHILL 1994, 1227-1254
- 13) DAVID R EYRE
THE SPECIFICITY OF COLLAGEN CROSS-LINKS AS MARKERS OF BONE AND
CONNECTIVE TISSUE DEGRADATION
ACTTA ORTHOP SCAND SUPPL 266 1995; 66: 166-170
- 14) RODRIGUEZ; VASSALLO.
NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ACIDA Y FOSFATASA ACIDA TARTRATO
RESISTENTE EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS.
- 15) ANDERSSON; COCKAYNE.
QUÍMICA CLÍNICA. INTERAMERICANA. 1995
- 16) ROGERIO A. LOBO. LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS.
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER
RICHARD EASTELL AND ROSEMARY A. HANNOL CHAPTER 27 1999
TREATMENT OF THE POSTMENOPAUSAL WOMAN: BASIC AND CINICAL ASPECTS,
SECOND EDITION, EDITED, PHILADELPHIA 1999.
- 17) PIERRE D. DELMAS
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER
JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
VOL. 8, SUPP 2, 1993
- 18) SHANCKAVANAM
JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY
173. 327-334 (1997)
- 19) E. HELEN
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 1991
- 20) LUBERT STRYER
BIOQUÍMICA CAP.11. 3º ED. REVERTE 1993.
- 21) PIERRE D. DELMANS
BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE ASSESSMENT OF BONE TURNOVER
OSTEOPOROSIS P 319-333.

- 22) DENHARDT, D.T., BUTLER, W.T., CHAMBERS, A.F., SENER, D.R.
 ROLES OF OSTEOPONTIN IN BONE REMODELING
 OSTEOPONTIN.ROLE IN CELL SIGNALLING AND ADHESION
 ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. VOL.760, 1995 P.213-222
- 23) DIRECCIÓN: [HTTP://WWW.OSTEO.ORG/NEWSBIOCHEM.HTM](http://www.osteoporosis.org/news/biochem.htm)
 BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM JANUARY 2, 1996
 BONE REMODELING. BIOCHEMICAL MARKERS
- 24) LAURENCA M. D. AND MICHAEL KLEEREKOPER
 RECENT ADVANCES IN BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER.
 CLINICAL CHEMISTRY, VOL.40, NO. 11, 1994.
- 25) DIRECCIÓN: [HTTP://WWW.OSTEO.ORG/BONETURNOVER.HTM](http://www.osteoporosis.org/bone/turnover.htm)
 SEASONAL VARIATION OF BONE TURNOVER FEBRUARY 18, 1997
- 26) BIKLE, DANIEL D; MD; PHD
 AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE VOL. 103:15 NOVEMBER 1997 P. 427-436
 BIOCHEMICAL MARKERS IN THE ASSESSMENT OF BONE DISEASE.
- 27) BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER
 ACTA ORTHOP SCAND (SUPPL 266) 1995; P. 176-182
- 28) BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER
 HORM RES 1996;45(SUPP1):55-58
- 29) J.D. ADACHI
 THE CORRELATION OF BONE MINERAL DENSITY AND BIOCHEMICAL MARKERS
 TO FRACTURE RISK.
 CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL 1996,59(SUPP.1); S16-S19
- 30) P. GRANERO, P.D. DELMAS
 NEW DEVELOPMENTS IN BIOCHEMICAL MARKERS FOR OSTEOPOROSIS
 CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL 1996; 59 SUPPL 1: S2-S9
- 31) P.D. DELMAS
 BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING IN OSTEOPOROSIS
 PP. 191-204 ELSEVIER SCIENCE B.V. ALL RIGHTS RESERVED
 OSTEOPOROSIS 1996.
- 32) P.D. DELMAS
 BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER FOR THE CLINICAL
 INVESTIGATION OF OSTEOPOROSIS OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 1993
 SUPPL. 1: S81-S86
- 33) P.D. DELMAS
 CLINICAL USE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING IN
 OSTEOPOROSIS BONE, 13, S17-S21 (1992)

CAPITULO 5

OSTEOPOROSIS

- 1) LAWRENCE G. RAISZ
PHYSIOLOGY AND PATOPHYSIOLOGY OF BONE REMODELING
CLINICAL CHEMISTRY 45: 8(B) 1353-1358 (1999)
- 9) CLAUDE D. ARNAUD, MD
OSTEOPOROSIS: USING 'BONE MARKERS' FOR DIAGNOSIS AND MONITORING
GERIATRICS V. 51, N. 4 APRIL 1996
- 10) JOSEPH M. LANE, MD
OSTEOPOROSIS MEDICAL PREVENTION AND TREATMENT
SPINE V. 22 N. 24S 1997
- 11) ARTURO ZÁRATE-TTREVÍÑO, CARLOS MACGREGOR, LOURDES BASURTO
ACTUALIDADES TERAPEUTICAS
FUNDAMENTO DEL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MENOPAUSIA PARA
EVITAR EL CONSUMISMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO
MÉD MÉX VOL. 135 NO. 5, 1999
- 5) DR. ANTONIO FRAGA Y DR. FIDENCIO CONS MOLINA.
LA OSTEOPOROSIS, MEDICO INTERAMERICANO 1999, VOL. 18, NO. 11
- 6) EDUARDO BARRIERA M., MARGARITA DELEZÉ H. , JORGE MORALES T.
REVISTA DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICIÓN VOL.8 NO. 2 ABRIL-JUNIO 2000
PERDIDA DE MASA ÓSEA DURANTE EL CLIMATERIO (ESTUDIO EN 490 CASOS EN EL
CUELLO DE FÉMUR)
- 7) DR. JUAN DÍAZ SALASAR.
OSTEOPOROSIS
REVISTA CIENCIA Y CULTURA. AÑO 1 NO. 10 OCT-NOV 2000
- 8) GERARDO EVARISTO- MÉNDEZ
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN
RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL
NEFROLOGIA MEXICANA. VOL. 19, NO. 4, 1998
- 12) J.M. QUERALTÓ, J. TORRES, B. ROCA, M. GUINOT
EVOLUCIÓN DE VARIOS MARCADORES DEL METABOLISMO OSEO EN LA
MENOPAUSIA.
BIOQUIMIA VOL. 24 NO. 1 (# 94, ENE, FEB, MAR, '99)
- 13) REYNALDO D., OLGA M. C., DANIEL P. E., ILIANA B. C
FACTORES INVOLUCRADOS EN EL ORIGEN Y DESARROLLO
DE LA OSTEOPOROSIS.
PARTE II. BIOQUIMIA VOL. 24 NO. 2 (# 95, ABRL, MAY, JUN, '99)
- 14) REYNALDO D., OLGA M. C., DANIEL P. E., ILIANA B. C.

MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A LA OSTEOPOROSIS.
BIOQUIMIA VOL. 23 NO. 1 (# 90, ENE, FEB, MAR '98)

- 15) P.GRANERO, P.D. DELMAS
NEW DEVELOPMENTS IN BIOCHEMICAL MARKERS FOR OSTEOPOROSIS
CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL 1996; 59 SUPPL 1: S2-S9
- 16) CHARLES W. SLEMENDA AND C. CONRAD JOHNSTON, JR.
TRATAMENT OF THE POSTMENOPAUSAL WOMAN: BASIC AND CLINICAL ASPECTS.
CHAPTER 25. EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS
- 17) PIERRE D. DELMAS
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING IN OSTEOPOROSIS
ELSEVIER SCIENCE B.V. OSTEOPOROSIS 1996

CAPITULO 6

- 1) HOSPITAL PRACTICE VOL. 6 NÚM. 2 MARZO/ABRIL 1997
EDICIÓN MEXICANA. PP.59-61