

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROTOCOLO DE ATENCIÓN EN CIRUGÍA
BUCAL EN PACIENTES ADULTOS CON
OSTEOPOROSIS EN TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO CON IBANDRONATO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LORENA IRAIS ONTIVEROS SÁNCHEZ

TUTOR: Mtro. JOSÉ LUIS BECERRA
BELTRÁN

Vo. Bo.
14/12/22



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por ser mi soporte durante toda la carrera, la persona que siempre limpio mis lágrimas y festejo mis logros, quien siempre ha seguido cada una de mis locuras y me ha apoyado sin ninguna condición, la persona que me enseñó a superarme cada día y me enseñó los valores, quien me ha brindado su amor incondicional y ha sido mi motor para seguir siempre adelante.

A mi abuelita, quien siempre se preocupa por que me alimente bien y este bien, quien siempre me echa porras, me impulsa a ser mejor persona todos los días, quien ha estado para mi desde el día uno y me ha brindado todo el amor, apoyo y confianza para lograr cada uno de mis objetivos.

A mi abuelito, que aunque ya no esté a mi lado sé que me sigue y me guía en cada paso que doy y siempre que ocupo un respiro cada que salgo a ver el cielo estrellado siento que está ahí diciéndome que todo estará bien.

A mi padre, quien ha sido un apoyo, quien siempre me enseña que el tiempo no debe corretearme, que no importa si las cosas no salen como espero, que solo hace falta un poco de paciencia para lograrlo.

A mis amigos Ricardo, Leonel y Mariana, que sin ellos la universidad no hubiera sido la misma, con quienes pase grandes aventuras y que gracias a ellos tuve un buen soporte emocional durante esta etapa.

A Esaú, quien fue mi apoyo durante los últimos años de carrera, por brindarme amor y apoyo emocional. Por empujarme a ser mejor, por compartir conmigo el teatro y enseñarme a controlar mis emociones.

A Damaris, quien ha sido una amiga incondicional y guía durante la carrera. Quien me ha cobijado y enseñado más sobre el mundo odontológico y con quien siempre cuento para resolver mis dudas.

A Fernando, mi maestro de teatro y muchas veces de vida, quien me ha enseñado a respirar y contener para después dejar fluir las emociones y vivirlas sin sentirme mal.

A la Esp. Nancy quien desde el primer día que me dio clases me ha enseñado apoyado y brindado confianza y me ha retado para ser mejor y crecer en esta profesión.

A mi tutor el Mtro. José Luis Becerra, quien hizo que pasara las mejores clases, quien siempre busca formas innovadoras de enseñar y está en constante aprendizaje para darnos lo mejor de él en cada clase además de mostrarme que puedo ser siempre mejor.

A la Esp. Brenda Barrón quien me dio mi primera oportunidad para conocer la odontología desde el ámbito profesional.

A mis amigos del teatro, mi mejor apoyo emocional, mi máquina de risas interminables, las personas a quienes siempre agradeceré por estar en mi vida y demostrarme su cariño todos los días.

A mi familia, que siempre ha estado ahí para verme crecer y me ha alentado cuando más lo necesito.

A mi facultad y Universidad, que me dieron la oportunidad y mi mayor sueño, pertenecer a la UNAM.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| OBJETIVOS..... | 6 |
| CAPÍTULO 1 MORFOFISIOLOGÍA ÓSEA Y MINERAL | 7 |
| 1.1 EMBRIOLOGÍA | 7 |
| 1.1.1 CRÁNEO | 8 |
| 1.1.2 COLUMNA VERTEBRAL | 10 |
| 1.2 ANATOMÍA | 11 |
| 1.2.1 CONFIGURACIÓN EXTERNA DE LOS HUESOS | 11 |
| 1.2.2 SUPERFICIE | 12 |
| 1.2.3 CONFIGURACIÓN INTERNA DE LOS HUESOS | 14 |
| 1.2.4 PARTES DE UN HUESO LARGO | 14 |
| 1.2.5 PARTES DE LOS HUESOS PLANOS Y OTROS HUESOS | 17 |
| 1.2.5.1 ARTERIAS | 18 |
| 1.2.5.2 VENAS | 20 |
| 1.2.6 INERVACIÓN DE LOS HUESOS | 21 |
| 1.3 HISTOLOGÍA | 22 |
| 1.3.1 TIPOS DE TEJIDO ÓSEO | 25 |
| 1.3.1.1 HUESO MADURO | 25 |
| 1.3.1.2 HUESO INMADURO | 28 |
| 1.3.2 CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO | 30 |
| 1.3.2.1 CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS | 30 |
| 1.3.2.2 OSTEOLASTOS | 31 |
| 1.3.2.3 OSTEOCITOS | 32 |
| 1.3.2.4 CÉLULAS DE REVESTIMIENTO ÓSEO | 34 |
| 1.3.2.5 OSTEOLASTOS | 34 |
| 1.4 FISIOLÓGÍA | 36 |
| CAPÍTULO 2 OSTEOPOROSIS | 39 |
| 2.1 DEFINICIÓN | 39 |
| 2.2 FISIOPATOLOGÍA | 39 |
| 2.3 CLASIFICACIÓN | 42 |
| 2.3.1 OSTEOPOROSIS PRIMARIAS | 42 |
| 2.3.1.1 OSTEOPOROSIS PRIMARIA IDIOPÁTICA JUVENIL Y OSTEOPOROSIS PRIMARIA DEL ADULTO JOVEN | 42 |
| 2.3.1.2 OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. TIPO I | 43 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.1.3 OSTEOPOROSIS SENIL. TIPO II | 43 |
| 2.3.2 OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS | 43 |
| 2.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS | 46 |
| 2.5 DIAGNÓSTICO | 47 |
| 2.5.1 DENSITOMETRÍA ÓSEA | 48 |
| 2.6 TRATAMIENTO | 49 |
| 2.6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO | 50 |
| 2.6.1.1 Bifosfonatos (Ibandronato) | 50 |
| 2.6.1.2 FÁRMACOS MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM) | 53 |
| 2.6.1.3 HORMONA TERIPARATIDA (FORSTEO®) | 53 |
| 2.6.1.4 DENOXUMAB (PROLIA®) | 54 |
| 2.6.1.5 CALCITONINA | 56 |
| 2.6.2 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA | 57 |
| 2.6.3 TERAPIA COMBINADA O SECUENCIAL | 57 |
| CAPÍTULO 3 FARMACOLOGÍA DEL IBANDRONATO | 58 |
| 3.1 FARMACOCINÉTICA | 58 |
| 3.1.1 ABSORCIÓN | 58 |
| 3.1.2 BIOTRANSFORMACIÓN | 59 |
| 3.1.3 EXCRECIÓN | 59 |
| 3.2 FARMACODINAMIA | 59 |
| 3.3 FARMACOMETRÍA | 60 |
| 3.3.1 PAUTAS ESPECIALES | 61 |
| 3.4 ESPECIFICACIONES | 62 |
| 3.4.1 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS | 62 |
| 3.4.2 RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA | 62 |
| 3.4.3 PRECAUCIONES GENERALES | 63 |
| CAPÍTULO 4 MODELO DE ATENCIÓN EN CIRUGÍA BUCAL | 65 |
| CONCLUSIONES | 68 |
| REFERENCIAS | 69 |
| IMÁGENES | 71 |
| TABLAS | 71 |
| ANEXOS | 72 |
| GLOSARIO | 72 |

INTRODUCCIÓN

Actualmente el cirujano dentista se enfrenta a nuevos retos que pueden complicar la consulta, provocando que se brinde una experiencia desagradable al paciente.

Es cierto que existen miles de complicaciones post quirúrgicas que salen del alcance del cirujano dentista debido a que muchas veces depende de que el paciente siga correctamente las indicaciones, no obstante existen complicaciones trans y post quirúrgicas que son responsabilidad del cirujano dentista ya que debe ser consciente de que tiene que conocer el historial médico de su paciente a tratar.

Debido a esto es importante conocer el historial médico y contar con los estudios clínicos necesarios para evitar futuras complicaciones, cabe recalcar que nadie está exento de tener un paciente que presente alguna complicación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo de atención odontológica para el área de cirugía bucal, que se pueda aplicar en pacientes adultos con osteoporosis en tratamiento farmacológico con ibandronato que requieran intervención quirúrgica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la morfosiología ósea y mineral.
- Conocer la fisiopatología de la osteoporosis y sus tratamientos.
- Analizar la farmacología del ibandronato cómo tratamiento en pacientes adultos con osteoporosis.
- Plantear una opción de tratamiento para los pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.

CAPÍTULO 1 MORFOFISIOLOGÍA ÓSEA Y MINERAL

1.1 EMBRIOLOGÍA

El sistema óseo se desarrolla a partir de las placas paraxial y lateral del mesodermo y a partir de la cresta neural. El mesodermo paraxial forma unas series segmentadas de bloques tisulares en cada lado del tubo neural que se conocen como somitómeros y de la región occipital a la caudal como somitas.

Los somitas se diferencian en tres capas, el esclerotoma (hueso y cartílago), el dermatoma (piel) y miotoma (musculo esquelético). Al final de la cuarta semana las células del esclerotoma se vuelven polimorfas y forman un tejido laxo, el mesénquima o tejido conjuntivo embrionario. Fig.1.

Las células mesenquimatosas tienen la capacidad de migrar y diferenciarse en fibroblastos, condroblastos u osteoblastos (células formadoras de hueso) desarrollando los tejidos del sistema músculo-esquelético.

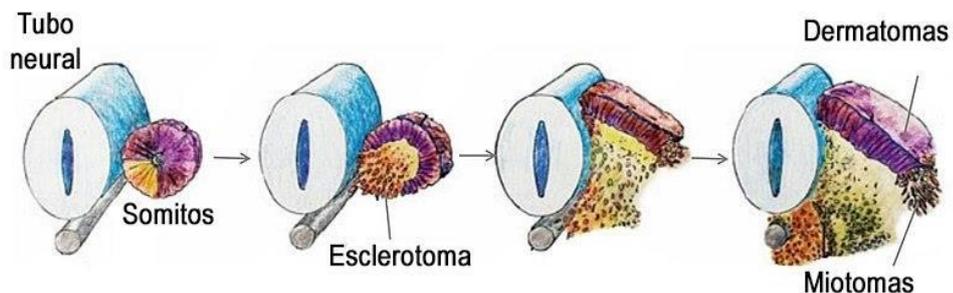


Fig.1. Diferenciación de los somitas en dermatoma, esclerotoma y miotoma.

La capacidad formadora de hueso del mesénquima no se limita a las células del esclerotoma, sino que también tiene lugar en la capa parietal del mesodermo de la placa lateral de la pared del cuerpo.

Esta capa del mesodermo forma los huesos de las extremidades, el esternón, y la cintura pélvica y escapular. Las células de la cresta neural de la región de la cabeza también se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y cráneo. Los somitas occipitales y los somitómeros también contribuyen a formar la bóveda craneal y la base del cráneo. En algunos huesos como los huesos planos del cráneo, el mesénquima de la dermis se diferencia directamente en hueso y a esto se le conoce como osificación intramembranosa. Sin embargo, en la mayoría de los huesos, las células mesenquimatosas primero originan moldes de cartílago hialino que en su momento se osificaran mediante el proceso de osificación endocondral.

Cuando ocurre la osificación endocondral, la mineralización del cartílago se inicia en un punto llamado centro de osificación primario, sin embargo en algunos huesos irregulares como los huesos de la pelvis y las vértebras, se desarrollan más de un centro primario.

Después de la aparición de los centros de osificación primarios se desarrollan los centros secundarios. Estos centros se desarrollan en un periodo postnatal y hasta la adolescencia. Habitualmente se ubican en las epífisis de los huesos largos.

1.1.1 CRÁNEO

El cráneo se puede dividir en dos partes: el neurocráneo que forma una caja protectora alrededor del encéfalo y el viscerocráneo o esplacnocráneo que forma el esqueleto de la cara.

El neurocráneo se divide en dos partes: la parte membranosa constituida por huesos planos que rodean el encéfalo formando una

bóveda y la parte cartilaginosa que forma los huesos de la base del cráneo.

El neurocráneo membranoso deriva de las células de la cresta neural y del mesodermo paraxial. El mesénquima de estas dos fuentes rodea el encéfalo y experimenta la osificación membranosa. Como resultado se forman diversos huesos planos y membranosos que se caracterizan por la presencia de espículas óseas en forma de aguja. Estas espículas se irradian progresivamente desde los centros de osificación primarios hacia la periferia.

Al principio el neurocráneo cartilaginoso está formado por distintos cartílagos separados. Los que se disponen delante del límite rostral de la notocorda que termina a nivel de la hipófisis en el centro de la silla turca, derivan de las células de la cresta neural y estos cartílagos forman el condrocráneo precordial. Aquellos que se encuentran detrás de este límite se originan a partir de los esclerotomas occipitales formados por mesodermo paraxial y forman el condrocráneo cordal, la base del cráneo se forma cuando estos cartílagos se fusionan y se convierten en hueso por osificación endocondral.

El esplanocráneo está formado por los huesos de la cara, principalmente formado a partir de los dos primeros arcos faríngeos. El primer arco origina una parte dorsal, la apófisis del maxilar, que se extiende hacia delante por debajo de la región del ojo y crea el maxilar, el hueso cigomático y parte del hueso temporal. La parte ventral de la apófisis de la mandíbula contiene el cartílago de Meckel.

El mesénquima que rodea el cartílago de Meckel se condensa, se convierte en hueso por osificación membranosa y origina la

mandíbula. El cartílago de Meckel desaparece excepto en el ligamento esfenomandibular. Posteriormente el extremo dorsal de la apófisis mandibular junto con el del segundo arco faríngeo origina, el yunque, martillo y estribo.¹

1.1.2 COLUMNA VERTEBRAL

Durante la cuarta semana, las células de los esclerotomas cambian de posición y rodean la medula espinal y la notocorda manteniendo un orden segmentario. Se forman bloques que quedan separados por áreas menos compactas que van a contener las arterias segmentarias.

Se unen la mitad caudal de un esclerotoma con la mitad cefálica del subyacente, en consecuencia el cuerpo de la vértebra contiene tejido intersegmentario debido a la incorporación de este en el molde cartilaginoso vertebral, las células mesenquimáticas situadas entre las porciones cefálica y caudal del segmento del esclerotoma original no proliferan y ocupan el espacio entre dos cuerpos vertebrales precartilaginosos formando el disco intervertebral, a la que también se une parte de la notocorda para formar el núcleo pulposo.

La redistribución de los esclerotomas en las vértebras definitivas hace que los miotomas se dispongan a manera de puentes sobre los discos intervertebrales y esta modificación les brinda la posibilidad de mover la columna vertebral hacia distal a medida que se va desarrollando y finalmente las arterias intersegmentarias quedan a mitad de distancia sobre los cuerpos vertebrales, sin embargo, los nervios raquídeos se sitúan cerca de los discos intervertebrales y salen de la columna a través de los agujeros intervertebrales.²

1.2 ANATOMÍA

El hueso es un tejido conjuntivo vivo y calcificado que forma la mayor parte del esqueleto. Consiste en una matriz calcificada intracelular, que contiene también fibras de colágeno y diversos tipos de células en su matriz. Los huesos funcionan como:

- Estructuras de soporte del cuerpo
- Protectores de órganos vitales
- Depósitos de calcio y fósforo
- Palancas sobre las que actúan los músculos para generar movimiento.
- Reservas de células productoras de sangre. ³

1.2.1 CONFIGURACIÓN EXTERNA DE LOS HUESOS

En el adulto se cuentan 206 huesos. No se consideran los huesos sutúrales (wormianos) del cráneo ni los sesamoideos.

Los huesos se presentan en tres formas principales:

- A. Huesos largos: predomina la longitud sobre el grosor y el ancho. Constan de un cuerpo o diáfisis y de dos extremos o epífisis. La unión de la diáfisis con la epífisis se llama metáfisis.
- B. Huesos cortos: De volumen restringido, sus tres ejes son de semejante dimensión. Su forma es variable, por lo general cuboidea.
- C. Huesos planos: El grosor es reducido con el predominio de la longitud y del ancho. Constituyen las paredes de las cavidades craneales, orbitarias, nasales y pélvicas. Pueden formar amplias superficies de inserción muscular: escapula, coxal y occipital.

Pueden distinguirse además:

1. Huesos neumáticos: Algunos huesos de la cara y del cráneo presentan cavidades rellenas de aire. Estas cavidades neumáticas pueden tener dimensiones reducidas y entonces se les designa celdas (etmoidales, mastoideas). Cuando adquieren un tamaño mayor se les denomina senos (maxilar, esfenoides, frontal).
2. Huesos sesamoideos: deben su nombre a reducidas dimensiones (semilla de sésamo). Pueden ser inconstantes. Se los encuentra en la articulación metacarpofalángica, del pulgar y en la metatarsfalángica (dedo gordo), en la porción medial del gastrocnemio y en el tendón del fibular (peroné) largo. Con menor frecuencia se encuentran en el tibial posterior y en el tríceps braquial. Anexos a un tendón o ligamento se articulan con el hueso más cercano, hueso de sostén o de soporte al que por lo general no se sueldan.
3. La patela, situada en el tendón del cuádriceps, puede ser considerada por su ubicación como un hueso de tipo sesamoideo; se diferencia de estos por su tamaño y porque siempre se osifica.

1.2.2 SUPERFICIE

En la superficie de los huesos existen irregularidades como salientes, entrantes y superficies ásperas.

Las eminencias y las salientes adoptan formas variables.

- Eminencias articulares: son regulares, como la cabeza húmero y los cóndilos del fémur.

- Eminencias extraarticulares: son muy variables, irregulares y rugosas, por lo general destinadas a inserciones musculares y ligamentosas; su desarrollo varía según la potencia que ejerce el músculo que se inserta en ellas. Se les denomina procesos, protuberancias, tuberosidades, espinas, crestas, líneas.

Los huesos pueden presentar cavidades que se dividen en:

- Cavidades articulares: son depresiones esferoidales, elipsoidales o cupuliformes que encajan en una saliente del hueso articular, como el acetábulo, la cavidad glenoidea y la fosita articular de la cabeza del radio.
- Cavidades no articulares: son de forma variable y se distinguen:
 - A. Cavidades de inserción: en ellas se fijan músculos.
 - B. Cavidades de recepción: por ellas pasan tendones, arterias, venas y nervios. Se presentan en forma de canales, surcos, incisuras, conductos. Pueden observarse otras disposiciones en las cuales los huesos adoptan una conformación que constituye una fosa cerebral, cerebelosa, hipofisaria.
 - C. Cavidades de ampliación: son divertículos, celdas o senos intraóseos, situados por lo general en la vecindad de las cavidades de la cara (senos maxilar, frontal, etc.) o en el hueso temporal (aparato de la audición, células mastoideas).

Todos los huesos están perforados por forámenes nutricios por los cuales penetran los vasos encargados de su nutrición.

Algunos huesos están perforados por orificios que se denominan forámenes o conductos de transmisión. Comunican una de las caras del hueso con la cara opuesta, lo que permite el pasaje de órganos muy diversos. Esto ocurre, por ejemplo, en el foramen magno del hueso

occipital: aloja la transición de la médula oblongada con la médula espinal, que pasa del cráneo al conducto vertebral. Otros orificios son mucho más pequeños, como el foramen espinoso del hueso esfenoideas, atravesado por la arteria meníngea media. Estos orificios son particularmente numerosos en las paredes de las cavidades cerradas, donde proporcionan comunicación con el exterior.

1.2.3 CONFIGURACIÓN INTERNA DE LOS HUESOS

Al cortar el hueso del adulto se reconocen dos porciones, el hueso compacto y el hueso esponjoso o trabecular. El hueso compacto forma una capa periférica y continua. El hueso esponjoso está constituido por una serie de laminillas o trabéculas que delimitan espacios comunicantes entre sí, ocupados por medula ósea. El tejido compacto forma un estuche de contención para el esponjoso. La orientación de las trabéculas del hueso esponjoso permite una mayor resistencia a las presiones o las tracciones que debe soportar el hueso, utilizando el mínimo de material. ⁴

1.2.4 PARTES DE UN HUESO LARGO

El hueso largo consta de las siguientes estructuras visibles a simple vista: diáfisis, epífisis, cartílago articular, periostio, cavidad medular y endostio. Fig.2.

1. Diáfisis: porción principal con forma similar a un vástago. Es hueca, cilíndrica y está formada por un grueso hueso compacto que la adapta bien a su función de proporcionar un fuerte soporte sin peso excesivo.
2. Epífisis: extremos proximal y distal de un hueso largo. Las epífisis tienen una forma bulbosa que proporciona un espacio amplio para las inserciones musculares cerca de las articulaciones y aporta también estabilidad a las mismas. En la

figura 2 podemos notar que los pequeños espacios en el interior del hueso de la epífisis, que dan a este tipo de hueso un aspecto en cierto modo similar al de una esponja, de ahí el nombre de hueso esponjoso. Los espacios del interior de este hueso esponjoso están rellenos por un tejido conjuntivo blando denominado médula ósea roja. En las etapas iniciales del desarrollo las epífisis están separadas de la diáfisis por una capa de cartílago. La placa epifisiaria. La capa de cartílago es sustituida posteriormente por hueso, formando una línea epifisiaria. La región comprendida entre epífisis y diáfisis (en un hueso maduro) o en la región de la placa epifisiaria (en un hueso en crecimiento) se denomina metáfisis.

3. Cartílago articular: fina capa de cartílago hialino que recubre las superficies articulares de la epífisis. La elasticidad de este material amortigua los saltos y los golpes.

4. Periostio: Membrana fibrosa densa de color blanco que recubre el hueso excepto en las superficies articulares, donde el recubrimiento es de cartílago. Muchas de las fibras del periostio penetran en el hueso subyacente y sueldan ambas estructuras entre sí. Además, las fibras tendinosas de los músculos se entrelazan con las fibras del periostio, anclando así firmemente los músculos al hueso. El periostio es una membrana de importancia fundamental que dependiendo de su localización contiene también células formadoras y destructoras de hueso y vasos sanguíneos que son incorporados a los huesos durante su crecimiento inicial o durante su posterior remodelación y reparación. Esta importante membrana es esencial para la supervivencia de las células y para la formación de hueso, proceso que continua toda la vida.

5. Cavity medular: Espacio hueco con forma de tubo en la diáfisis de un hueso largo, también conocida como cavidad medular. En el adulto está ocupada por tejido conjuntivo rico en grasa, una sustancia conocida como médula ósea amarilla.
6. Endostio: Membrana fibrosa fina que reviste la cavidad medular de los huesos largos. Reviste también las cavidades del hueso esponjoso. Al igual que el periostio, el endostio posee varios tipos de células y de células madre que las producen.

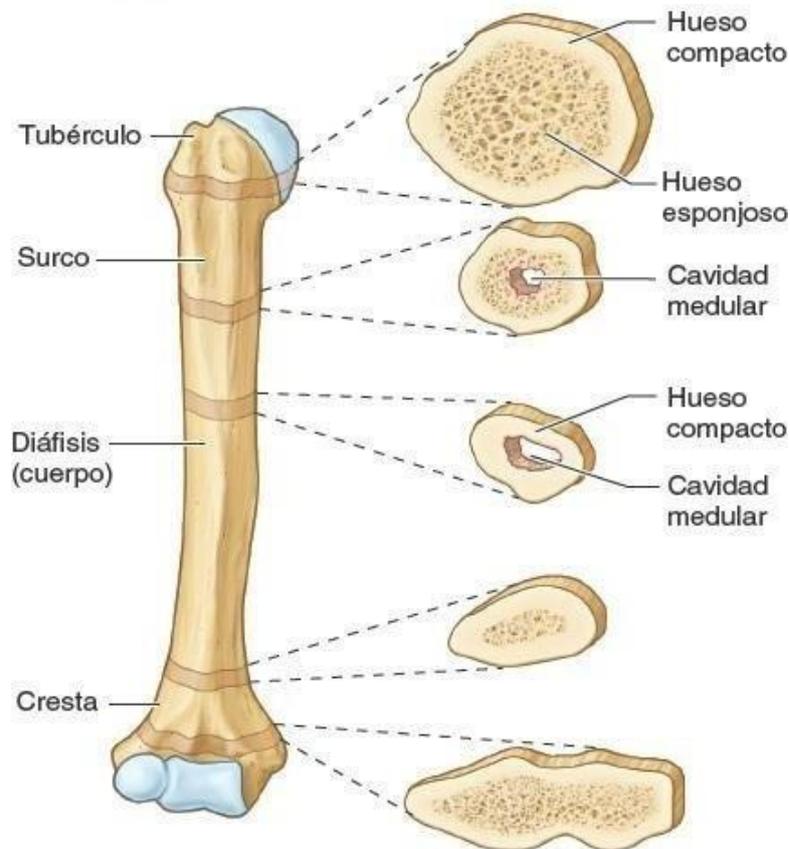


Fig.2. Sección frontal parcial de un hueso largo que muestra las partes del mismo.

1.2.5 PARTES DE LOS HUESOS PLANOS Y OTROS HUESOS

La estructura del hueso plano es muy similar a la de un hueso largo pero más simple. Un hueso plano del cráneo tiene una pared interna y otra externa formadas por hueso compacto. Estas paredes duras se denominan tabla interna y tabla externa. Entre ambas se localiza una región denominada diploe, formada por hueso esponjoso. Fig.3. Otros huesos planos como las costillas y el esternón tienen una estructura general semejante. Los huesos planos, como los huesos largos, están recubiertos por periostio y sus espacios internos están revestidos del endostio.

La medula ósea roja rellena los espacios del hueso esponjoso dentro de muchos huesos planos. Un ejemplo de ello es el esternón, que contiene medula ósea roja incluso en la edad adulta.

Los huesos cortos, los regulares y los sesamoideos poseen todas características similares a las de los huesos planos.⁵

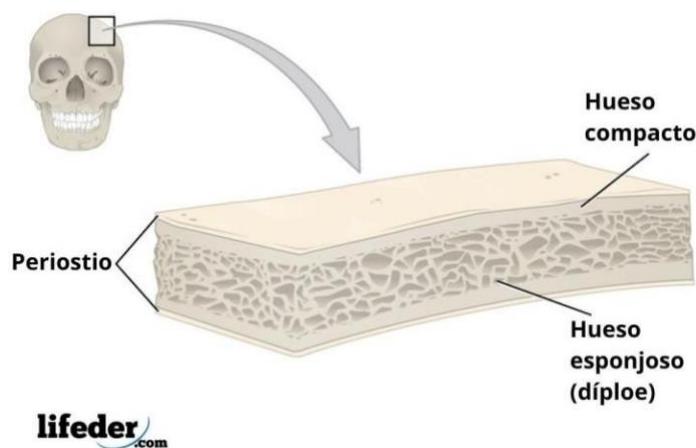


Fig.3. Anatomía del hueso plano.

1.2.5 Vascularización de los huesos

En la superficie del hueso se presentan numerosos orificios, los forámenes nutricios, que se profundizan como canales nutricios.

Según sus dimensiones se los dividen en tres órdenes:

- A. Forámenes de primer orden: Pertenecen a la diáfisis de los huesos largos y a las caras de los huesos planos. Por ellos transitan los vasos principales del hueso que se dirigen al conducto vertebral donde terminan.
- B. Forámenes de segundo orden: Se los encuentra en las epífisis de los huesos largos, en los bordes de los ángulos de los huesos planos, así como en las superficies no articulares de los huesos cortos.
- C. Forámenes de tercer orden: Son los más pequeños. Se los halla en todas las superficies no articulares de hueso. Se pueden encontrar hasta 50 por mm^2 .

Todos estos forámenes y canales denotan la riqueza vascular del hueso.

1.2.5.1 ARTERIAS

Las arterias son numerosas y varían según el tipo de hueso que se considere.

En los huesos largos las arterias pueden clasificarse en tres sistemas:

- A. Diafisario: La arteria principal del hueso penetra por el foramen nutricio de mayor calibre. En el miembro superior se dirigen hacia el codo. En el miembro inferior, en cambio, se alejan de la rodilla. La explicación se hallaría en relación con el crecimiento en longitud del hueso: La orientación del canal parece “huir” de la extremidad más

fértil (mayor velocidad de crecimiento). La arteria nutricia se distribuye en el tejido óseo propiamente dicho y en la médula ósea. Las innumerables arterias que se distribuyen en el tejido óseo cursan por los sistemas de laminilla y conductos de Havers.

B. Perióstico: El periostio que recubre la diáfisis se encuentra ricamente vascularizado por arterias de la proximidad (músculos y ligamentos) que dan origen a una abundante red vascular arterial. Cuando se separe el periostio, se produce una abundante hemorragia en superficie. Los vasos periósticos se introducen por forámenes de tercer orden hacia los canales nutricios, donde se ramifican y se capilarizan, anastomosándose con las arterias endósticas originadas en el sistema procedente.

C. Epifisometafisario: Se origina en las arterias articulares, en las musculotendinosas vecinas y en algunas propias para la epífisis y metáfisis.

Arterias de la médula ósea: proceden de la arteria nutricia diafisaria. Estas arterias se capilarizan, para continuarse en los sinusoides que conectan con el seno venoso central.

Los tres sistemas que irrigan los huesos largos y las arterias que irrigan la médula ósea se anastomosan entre sí.

Los huesos planos se irrigan por dos tipos de arterias:

A. Arterias periósticas: Constituyen una red perióstica de donde nacen ramas que penetran en el hueso por forámenes de segundo y tercer orden.

- B. Arterias orificiales: Penetran el hueso por orificios de mayor tamaño, describiendo un trayecto oblicuo.

La irrigación de los huesos cortos procede de dos fuentes:

- A. Arterias periósticas: Se originan en las arterias de la vecindad y pueden formar una red anastomótica perióstica cuyas ramas atraviesen el hueso cortical.

- B. Arterias orificiales: Se originan también en las arterias de la vecindad, como arterias propias del hueso y penetran por forámenes vasculares extraarticulares. Pueden originarse en arterias musculotendinosas y ligamentos.

En algunos huesos cortos se jerarquizan ciertas arterias constituyentes de raíces (pedículos) bien definidas que se distribuyen en el hueso esponjoso en múltiples ramificaciones, según la estructura del hueso. Como se comprende, su integridad es de importancia fundamental para mantener una correcta nutrición ósea.

1.2.5.2 VENAS

La arteria nutricia está acompañada por una o dos venas que emergen de la profundidad del hueso. El origen del sistema venoso lo constituye un conjunto de colectores avalvulados encargados de drenar el hueso. La circulación venosa se inicia en un centro cavitario único, o en uno ramificado y ensanchado. En los huesos largos, las venosas se originan en el seno venoso medular o central y gradualmente se ordenan y llegan al periostio. Esta circulación de retorno se encuentra muy desarrollada en la epífisis, donde existen verdaderos conductos o lagos. En los huesos planos se las denomina venas diploicas. Poseen un trayecto sinuoso de volumen variable, o bien adoptan una disposición en conductos finos muy ramificados. En

los hueso cortos se originan a partir de lagos centrales o sinusoides dilatados que confluyen hacia una o dos venas que emergen en el periostio.

La circulación sanguínea de los huesos es abundante. Eso explica que, en una fractura, la sangre proceda del tejido óseo compacto, del periostio y de la médula dilacerada en la cavidad medular. Esta profusa vascularización arterial y venosa en el hueso demuestra la importancia que tiene para la vida de este tejido, y los profundos cambios químicos y citológicos que durante la vida se producen en su interior, así como la relevancia de su integridad.

1.2.6 INERVACIÓN DE LOS HUESOS

Los nervios que llegan al hueso penetran en su interior acompañando a las arterias (nervios perivasculares), fundamentalmente a la arteria nutricia principal. Son fibras sensitivas responsables del dolor óseo. Las fibras nerviosas del hueso y del periostio proceden de los nervios musculares. En el periostio forman un plexo denso que se ramifica para finalizar en glomérulos terminales. Se trata de fibras que proceden de nervios craneales o espinales. Desde este plexo nervioso se origina fibras que llegan al hueso cortical en forma de independiente sin acompañar a los vasos sanguíneos. En la médula ósea las fibras nerviosas autónomas se disponen alrededor de los vasos, formando plexos perivasculares vasomotores que terminan en capas musculares lisas de los vasos.

La irrigación y la inervación son de fundamental importancia en el crecimiento y la osificación. El hueso vivo posee una extraordinaria sensibilidad tal como lo atestiguan los dolores que acompañan a las fracturas, así como los procesos inflamatorios y algunos tumores.⁴

1.3 HISTOLOGÍA

El tejido óseo es un tejido conjuntivo que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada.

Es una forma especializada de tejido conjuntivo que al igual que otros tejidos conjuntivos, se compone de células y matriz extracelular. La característica que distingue el tejido óseo de otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, que produce un tejido muy duro capaz de proporcionar sostén y protección. El mineral es el fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$.

En virtud de su contenido mineral, el tejido óseo también sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato. Tanto como el calcio como el fosfato se pueden movilizar de la matriz ósea y ser captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones apropiadas en todo el organismo.

Por lo tanto, además de sostén y protección, el tejido óseo desempeña un papel secundario en la regulación homeostática de los niveles de calcio en la sangre.

La matriz ósea contiene sobre todo colágeno tipo I junto con otras proteínas (no colágenas) de la matriz.

El principal componente la matriz ósea es el colágeno I y, en menor medida, el colágeno tipo V. En la matriz también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como los tipos III, XI, XIII. Todas las moléculas de colágeno constituyen alrededor del 90% del peso total de las proteínas de la matriz ósea.

La matriz contiene también otras proteínas (no colágenas) que componen la sustancia fundamental del tejido óseo.

Como componente menor del hueso, ya que constituye solo el 10% de peso total de proteínas de la matriz ósea, es esencial para el desarrollo, el crecimiento, el remodelado y la reparación ósea. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. Los grupos principales de proteínas no colágenas que se encuentran en la matriz ósea son las siguientes:

- Macromoléculas de proteoglicanos, que contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de glucosaminoglicanos (Hialuronano, Condroitín sulfato y Querantán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el hueso ofrezca resistencia a la compresión. También son responsables de la fijación de los factores de crecimiento y puede inhibir la mineralización.
- Glucoproteínas multiadhesivas, que intervienen en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las glucoproteínas más importantes son la osteonectina, que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxiapatita; la podoplanina (E11), que es producida exclusivamente por los osteocitos en respuesta al estrés mecánico; la proteína de la matriz de dentina (DMP), que es crítica para la mineralización de la matriz ósea y las sialoproteínas, como la ostopontina (conocida como BSP-1) que media la adhesión de las células a la matriz ósea y la BSP-2, que media la adhesión celular e inicia la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización.
- Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas, incluidas la osteocalcina, que captura el calcio de la circulación, atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo; la

proteína S, que contribuye a la eliminación de las células que producen apoptosis y la proteína Gla de la matriz (MGP), que participa en el desarrollo de las calcificaciones vasculares.

- Factores de crecimiento y citosinas, que son pequeñas proteínas reguladoras, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF α), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), las proteínas morfogénicas óseas (BMP), la esclerostina (antagonista de BMP) y las interleucinas (IL-1, IL-6). Los miembros más singulares de este grupo son las BMP debido a que inducen la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos, las células formadoras del hueso.

En la matriz ósea hay espacios llamados lagunas, cada una de las cuales contiene una célula ósea u osteocito. El osteocito extiende una gran cantidad de evaginaciones en pequeños túneles llamados canalículos. Los canalículos atraviesan la matriz mineralizada, conectando lagunas contiguas y permitiendo el contacto entre las evaginaciones de los osteocitos vecinos. De esta manera se forma una red continua de canalículos y lagunas con células y sus evaginaciones en toda la masa de tejido mineralizado. La microscopía electrónica, muestra que las evaginaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendiduras. El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su minerabilidad.

Además de los osteocitos en el tejido óseo hay cuatro tipos celulares:

- Células osteoprogenitoras, que son células derivadas de las células madre mesenquimales; dando origen a los osteoblastos.

- Osteoblastos, que son células que secretan la matriz extracelular del hueso; una vez que la célula queda rodeada por matriz secretada, pasa a llamarse osteocito.
- Células de revestimiento óseo, que permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo. Derivan de aquellos osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo.
- Osteoclastos, que son células de resorción ósea presentes en las superficies óseas donde el hueso se está eliminando o remodelando (reorganizando) o donde el hueso ha sido dañado.

Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos son precursores del desarrollo de los osteocitos. Los osteoclastos son células fagocíticas producto de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea que dan origen a los linajes granulocítico neutrófilo y monocítico.

1.3.1 TIPOS DE TEJIDO ÓSEO

1.3.1.1 HUESO MADURO

El hueso maduro está compuesto, en gran parte, por unidades cilíndricas llamadas osteonas o sistemas de Havers. Las osteonas consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central, el conducto osteonal de Havers, que contiene el suministro vascular y nervioso de la osteona. Los canaliculos que

contienen las evaginaciones de los osteocitos se disponen generalmente siguiendo un patrón radial respecto al conducto. El sistema de canalículos que se abre al conducto osteonal también sirve para el intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos. Entre las osteonas hay restos de laminillas concéntricas antiguas llamadas laminillas intersticiales. Fig. 4. Debido a esta organización el hueso maduro también se llama hueso laminillar.

El eje longitudinal de una osteona suele ser paralelo al eje longitudinal del hueso. Las fibras colágenas de cada una de las laminillas concéntricas de una osteona son paralelas entre sí en cualquier laminilla dada, pero orientadas en una dirección diferente a la que adoptan las fibras en las laminillas contiguas. Esta disposición le confiere un aspecto madera terciada a la superficie de corte del hueso laminillar y le imparte una gran resistencia a la osteona.

El hueso laminillar también se encuentra en otros sitios fuera de la osteona. Las laminillas circunferenciales siguen la totalidad de las circunferencias interna y externa de la diáfisis de un hueso largo, y se ven parecidas a los anillos de crecimiento de un árbol. Los conductos perforantes de Volkmann son túneles en el hueso laminillar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde las superficies del periostio y endostio para alcanzar el conducto osteonal de Havers; también conectan los conductos de Havers entre sí. Suelen extenderse más o menos perpendiculares al eje longitudinal de las osteonas y del hueso. Los conductos de Volkmann no están rodeados por laminillas concéntricas, una característica clave en su identificación histológica.

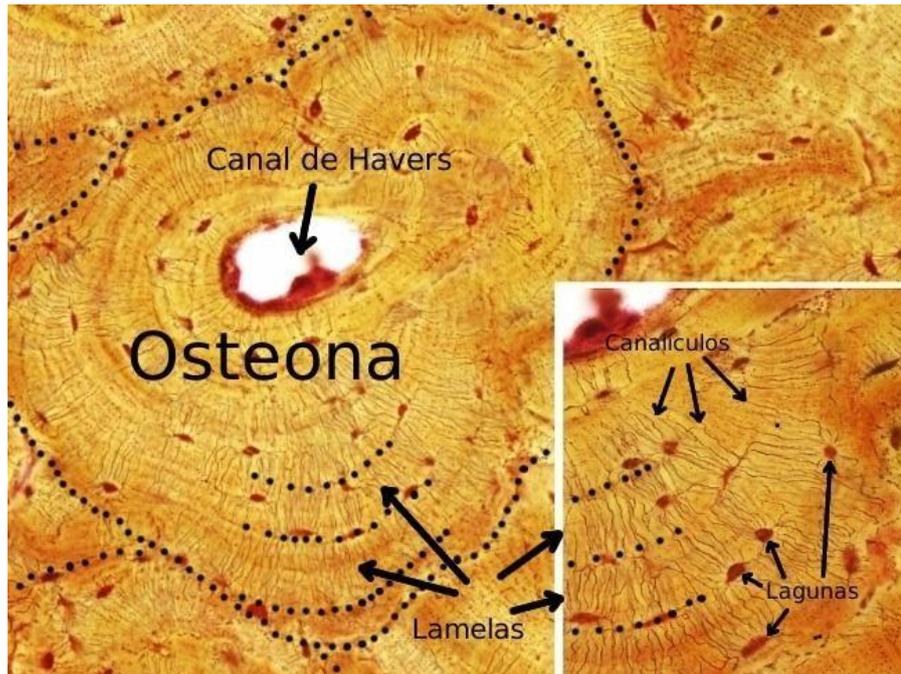


Fig. 4. Histología del tejido óseo.

El hueso esponjoso maduro es similar en estructura al hueso compacto maduro, excepto que el tejido se distribuye formando cordones y espículas; en el tejido óseo están presentes abundantes espacios medulares de intercomunicación de diversos tamaños. La matriz del hueso es laminillar.

El foramen nutricio es orificio en el hueso a través del cual pasan los vasos sanguíneos para alcanzar la médula ósea. La mayor cantidad de estos se encuentra en la diáfisis y la epífisis. Las arterias metafisarias complementan la irrigación sanguínea del hueso. El drenaje venoso se produce por medio de venas que abandonan el hueso a través del foramen nutricio o a través del tejido óseo de la diáfisis y luego corren por el periostio.

Las arterias nutricias que irrigan la diáfisis y la epífisis aparecen durante embriogenia como los vasos principales de los brotes de periostio. Las arterias metafisarias, en cambio, tienen su origen en

vasos del periostio que se incorporan a la metáfisis durante el proceso de crecimiento (es decir cuando el hueso crece en ancho).

La sangre nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular hacia el hueso y después lo abandona a través de las venas del periostio, por lo tanto, su flujo es centrífugo. Con respecto a la nutrición misma del hueso, los conductos de Volkmann proveen la vía de entrada principal para los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto. Los vasos sanguíneos más pequeños se introducen en los conductos de Havers, que contienen una arteriola y una vénula o un solo capilar. Fig.5.

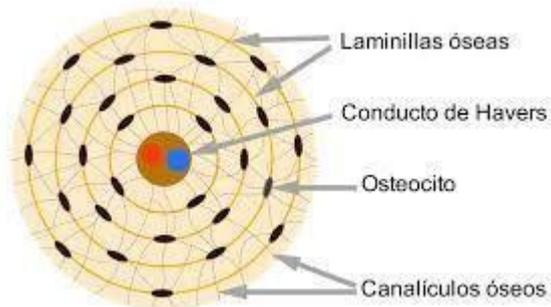


Fig.5. Esquema de un conducto de Havers.

Una menor irrigación proviene de los vasos del periostio, que suelen irrigar solo la porción más externa del tejido óseo compacto. El tejido óseo carece de vasos linfáticos; solo el periostio posee drenaje linfático.

1.3.1.2 HUESO INMADURO

El tejido óseo que se forma primero en el esqueleto de un feto en desarrollo se llama hueso inmaduro. Difiere del hueso maduro en varios aspectos:

- El hueso inmaduro no exhibe aspecto laminillar organizado. Por la disposición de sus fibras colágenas, esta variedad ósea se denomina no laminillar. El hueso no laminillar también se

conoce como hueso entretejido o hueso fasciculado debido a la disposición entrelazada de las fibras colágenas.

- El hueso inmaduro contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células del hueso inmaduro tienen la tendencia a distribuirse en forma aleatoria, mientras que en el hueso maduro se orientan con su eje mayor paralelo a las laminillas.
- La matriz del hueso inmaduro posee más sustancia fundamental que la del hueso maduro. La matriz del tejido óseo inmaduro se tiñe mejor con la hematoxilina, mientras que la matriz del hueso maduro se tiñe más intensamente con la eosina.

Si bien no resulta obvio en cortes histológicos típicos, el hueso inmaduro no se mineraliza completamente desde el inicio, en tanto que el hueso maduro sufre una mineralización prolongada.

El hueso inmaduro se forma con una rapidez mayor que el maduro. Si bien el hueso maduro es claramente la principal forma ósea en el adulto y el hueso inmaduro es el tipo de hueso más importante en el feto, en el adulto suelen aparecer regiones de tejido óseo inmaduro, en especial en donde el hueso se está remodelando. Es común encontrar hueso inmaduro en los alvéolos dentarios de la cavidad bucal del adulto y en los sitios en donde los tendones se insertan en los huesos. El hueso inmaduro de los alvéolos dentarios es el que hace posible las correcciones ortodónticas incluso en los adultos.

1.3.2 CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

Los tipos celulares que existen en el tejido óseo son cinco: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Fig. 6. Con excepción del osteoclasto, cada una de estas células puede considerarse como una forma diferenciada del mismo tipo de célula básica. Cada una sufre una transformación desde una forma más inmadura a una forma más madura en relación con la actividad funcional (crecimiento óseo). En contraste, el osteoclasto se origina a partir de una línea celular diferente y actúa en la resorción ósea, una actividad asociada con el remodelado de los huesos.

1.3.2.1 CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS

La célula osteoprogenitora se deriva de células madre mesenquimatosas.

La osteogénesis es el proceso de formación del hueso nuevo, lo cual es esencial para la función ósea normal. Se requiere una población de células osteoprogenitoras renovables (células precursoras de osteoblastos) que son sensibles a los estímulos moleculares que las transforman en células formadoras de tejido óseo. Las células osteoprogenitoras derivan de células madre mesenquimatosas de la médula ósea que tienen el potencial de diferenciarse en distintos tipos celulares, incluidos fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y células musculares. El factor clave que desencadena la diferenciación de las células osteoprogenitoras es un factor de transcripción llamado factor fijador central alfa 1 (CBFA1) o factor de transcripción 2 relacionado con runt (RUNX2). Esta proteína impulsa la expresión de genes que son característicos del fenotipo del osteoblasto, los IGF-1 e IGF-2 estimulan la proliferación de las células

osteoprogenitoras y la diferenciación en los osteoblastos. Las proteínas morfogénicas óseas (BMP) también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos.

Las células osteoprogenitoras se encuentran en las superficies externa e interna de los huesos y también pueden residir en el sistema microvascular que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico, comprenden las células del periostio que forman la capa más interna del periostio y las células del endostio que reviste las cavidades medulares, los conductos osteonales de Havers y los conductos perforantes de Volkmann. En los huesos en crecimiento, las células osteoprogenitoras aparecen aplanadas o escamosas un tanto pálidas, con un núcleo alargado u ovoide y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo.

1.3.2.2 OSTEOLASTOS

Al igual que sus parientes cercanos, el fibroblasto y el condroblasto, el osteoblasto es una célula secretora versátil que conserva la capacidad de dividirse. Secreta tanto el colágeno tipo I (que constituye el 90% de la proteína ósea) como las proteínas de la matriz ósea, que contribuyen la matriz no mineralizada inicial llamada osteoide. Las proteínas de la matriz ósea producidas por el osteoblasto incluyen proteínas fijadoras de calcio como la osteocalcina y la osteonectina, las glucoproteínas multiadesivas como las sialoproteínas óseas (BSP 1 [osteopontina] Y BSP 2), la trombospondina, proteoglicanos y sus agregados y la fosfatasa alcalina (ALP). Las concentraciones de ALP y de osteocalcina en circulación sanguínea se utilizan en clínica como marcadores de la actividad de los osteoblastos.

El osteoblasto también es responsable de la calcificación de la matriz ósea. Parece que el proceso de calcificación es iniciado por el osteoblasto mediante la secreción hacia la matriz de pequeñas vesículas matriciales, de entre 50 nm a 250 nm de diámetro limitadas

por una membrana las vesículas contienen gran cantidad de ALP y se secretan activamente sólo durante el periodo en el que la célula produce la matriz ósea.

1.3.2.3 OSTEOCITOS

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por el osteoide o matriz ósea cambia su nombre a osteocito. El proceso de transformación de los osteoblastos en osteocitos abarca unos tres días. Durante este tiempo, el osteoblasto produce una gran cantidad de matriz extracelular (casi tres veces su propio volumen celular), reduce su volumen en casi un 70% en comparación con el volumen original del osteoblasto, disminuye el tamaño y la cantidad de orgánulos y desarrolla largos procesos celulares que se irradian de su cuerpo celular. Cada osteocito desarrolla un promedio de alrededor de 50 procesos celulares. Después de la mineralización de la matriz ósea, cada osteocito ocupa un espacio o laguna que se adapta a la forma de la célula. Los osteocitos extienden sus evaginaciones citoplasmáticas a través de canaliculos en la matriz. Se comunican mediante estas evaginaciones con los osteocitos vecinos y las células de revestimiento óseo, a través de las uniones de hendiduras formadas por la familia de conexinas que se expresan en el tejido óseo.

Los osteocitos también pueden comunicarse en forma indirecta con los osteoblastos, las células endoteliales del sistema vascular de la medula ósea, los pericitos de los vasos sanguíneos y con otras células distantes a través de la expresión e diversas moléculas de señal como el óxido nítrico y los transportadores de glutamato. Además de la comunicación típica de célula a célula, los procesos de osteocitos contienen hemiconductos (la mitad sin contraparte de los conductos de uniones de hendidura) que proporcionan comunicación entre las células y la matriz extracelular.

Los osteocitos son células metabólicamente activas y multifuncionales que responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso.

Con el uso de microscopios electrónicos se han diferenciado tres estados funcionales para los osteocitos, cada uno de ellos con una morfología característica:

- Osteocitos latentes: que tienen escasez de RER y un aparato de Golgi muy reducido. Una lámina osmiofílica que representa la matriz madura calcificada es vista cercanamente opuesta a la membrana celular.
- Osteocitos formativo: que exhiben indicios de formación de matriz y presentan ciertas características similares a las de los osteoblastos. Por consiguiente, el RER y el aparato de Golgi son más abundantes y se observa osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna.
- Osteocitos resorptivos: al igual que los osteocitos formativos contienen una gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico y un aparato de Golgi bien desarrollado. Además, los lisosomas son bien visibles. La degradación ósea por MMP secretadas por los osteocitos de resorción, antes se llamaba osteólisis osteocítica. El concepto actual de remodelado osteocítico es que la función lítica de los osteocitos es responsable de la homeostasis del calcio y de los iones fosfato.

Los osteocitos son células de larga vida y su muerte podría atribuirse a la apoptosis, a la degeneración/ necrosis, a la senescencia (vejez) o a la actividad de remodelado óseo por los osteoclastos.

1.3.2.4 CÉLULAS DE REVESTIMIENTO ÓSEO

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado del tejido óseo, las superficies óseas están revertidas por una capa de células aplanadas con poco citoplasma y escasos orgánulos más allá de la región perinuclear. Estas células se llaman simplemente células de revestimiento óseo.

Las células de revestimiento óseo están ubicadas en las superficies externas del hueso reciben el nombre de células del periostio y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan células del endostio. En los sitios donde las evaginaciones de las células de revestimiento óseo entran en contacto entre sí hay uniones de hendidura.

Las células revestimiento óseo constituyen una población celular que deriva de los osteoblastos. Se cree que intervienen en el mantenimiento y el soporte nutricional de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento de calcio y fosfato desde y hacia el hueso.

1.3.2.5 OSTEOCLASTOS

Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios donde ocurre la resorción ósea. Están apoyados directamente sobre la superficie ósea en procesos de resorción. Como resultado de la actividad de los osteoclastos, se forma una excavación llamada laguna de resorción (laguna de Howship) que puede observarse en el hueso directamente bajo el osteoclasto. La célula no sólo es visible por su gran tamaño, sino también por su notable acidofilia. También exhibe una reacción histoquímica intensa para la fosfatasa ácida debido a los numerosos lisosomas que contiene.

Los osteoclastos derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares, células progenitoras de granulocitos/ macrófagos (GMP, CFU-GM) que dan origen a los linajes de granulocitos y de monocitos. La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con células del estroma de la médula ósea. Estas células secretan citosinas esenciales para la diferenciación, tanto de los osteoclastos como de los macrófagos, a partir de células progenitoras GMP, que incluyen el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. En un principio, las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteocláticos) expresan dos importantes factores de transcripción, c-fos y NFκB; más tarde, una molécula receptora llamada receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) se expresa en su superficie. El receptor RANK interactúa con la molécula ligando de RANK (RANKL) que se produce y expresa en la superficie celular del estroma.

El mecanismo de señalización RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. De modo alternativo, durante la inflamación, los linfocitos T activados pueden producir moléculas de RANKL, tanto unidas a la membrana como solubles. Por lo tanto, los procesos inflamatorios pueden estimular la resorción sea mediada por osteoclastos. Esta vía puede ser bloqueada por la osteoprotegerina (OPG), que funciona como un receptor "señuelo" para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización de RANK-RANKL y actúa como un inhibidor poderoso de la formación de osteoclastos. Los osteoblastos son los productores principales de la OPG, que está regulada por muchos reguladores metabólicos óseos, como la IL-1, el TNE, el TGF-β y la vitamina D. La PGE2 es secretada por osteocitos estresados y

estimula la producción de RANKL; sin embargo, los osteoblastos activos en la región de deposición ósea producen la OPG que inactiva el RANKL. Por lo tanto, las regiones donde los osteoblastos depositan hueso nuevo tendrán poca o ninguna actividad osteoclástica en contraste con las regiones circundantes con mayor actividad osteoclástica.

Todas las sustancias que promueven el remodelado óseo por diferenciación de los osteoclastos y la resorción sea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la médula ósea. Tanto la OPG como el RANKL se detectan en una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines de diagnóstico y para monitorizar el tratamiento de muchas enfermedades óseas.

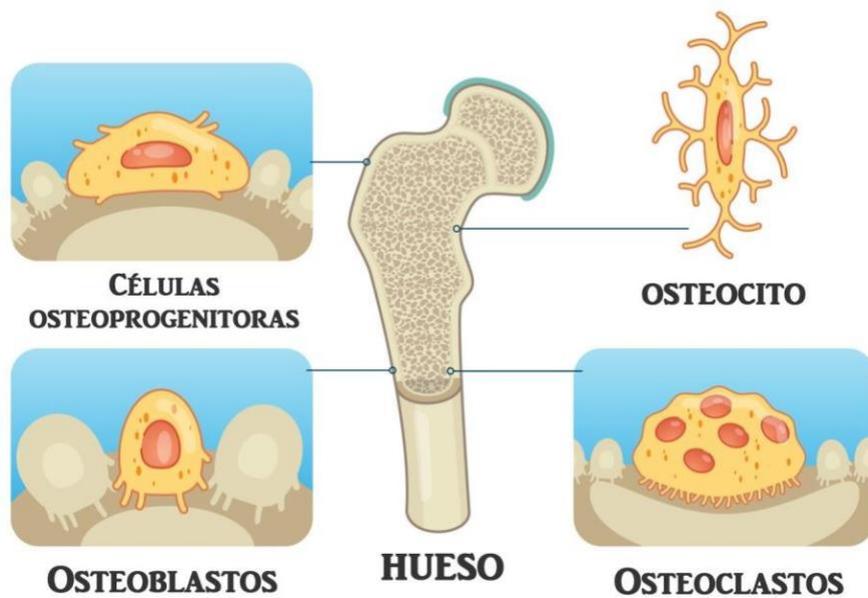


Fig.6. Esquema de las células presentes en el tejido óseo

1.4 FISIOLÓGÍA

El hueso sirve como reservorio corporal de calcio. El mantenimiento de la concentración normal sanguínea de calcio es fundamental para

la salud y la vida. El calcio puede llevarse desde la matriz ósea hasta la sangre si el nivel de calcio circulante en sangre disminuye por debajo de un punto crítico (rangos de concentración de calcio fisiológicos 8,9 mg/dl- 10,1 mg/dl). Por lo contrario si hay un exceso de calcio en la sangre, este puede removerse de la sangre y almacenarse en el hueso.

Estos procesos están regulados por la hormona paratiroidea (PTH), secretada por las glándulas principales de la glándula paratiroides y la calcitonina, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides.

- La PTH actúa sobre el hueso para elevar el nivel bajo del calcio en sangre hasta alcanzar la normalidad.
- La calcitonina actúa para bajar el nivel elevado de calcio en sangre hasta llegar a la normalidad.

La PTH estimula a los osteocitos y osteoclastos (indirectamente a través de vías de señalización de RANK-RANKL, debido a que los osteoclastos no tiene receptores de PTH) para que resorban el hueso, lo que permite la liberación de calcio hacia la sangre. La resorción del hueso por los osteocitos se produce durante el remodelado osteocítico. La PTH también reduce la excreción de calcio por el riñón y estimula la absorción de calcio por el intestino delgado. La PTH actúa, para mantener la homeostasis mediante la estimulación del riñón para que excrete el exceso de fosfato producido por la resorción ósea. La calcitonina inhibe la resorción ósea, específicamente inhibiendo los efectos de la PTH sobre los osteoclastos.

El concepto clásico sobre la acción de la PTH en relación con la regulación del nivel de calcio en suero y la resorción ósea, es más complejo. Se ha conocido que la PTH también puede estimular la formación ósea. En otras palabras, tiene una acción anabólica

(aumenta la osificación) en contraste con su acción catabólica que causa la resorción ósea.

Las células óseas producen hormonas endocrinas que participan en la regulación del metabolismo de fosfato y glucosa.

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), que es producido por los osteocitos, regula las concentraciones de fosfato sérico mediante la alteración de las concentraciones de vitamina D activa y la actividad de los transportadores de fosfato específicos en el riñón. El FGF-23 es un factor importante al colaborar con la PTH en la eliminación del exceso de fosfato liberado de las hidroxapatitas durante la resorción ósea.

La osteocalcina, que es producida por los osteoblastos, está vinculada con una nueva vía de regulación energética y metabólica de la glucosa. Su objetivo son los adipocitos y las células productoras de insulina en el páncreas.

Tanto el FGF-23 como la osteocalcina funcionan como hormonas endocrinas clásicas; es decir, que se producen exclusivamente en el tejido óseo y actúan sobre órganos blanco distantes mediante un mecanismo regulador de retroalimentación.⁶

|

CAPÍTULO 2 OSTEOPOROSIS

2.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis (hueso poroso) es una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa ósea, con lo que el hueso se vuelve más delgado y frágil, resiste peor los golpes y se rompe con facilidad.⁷

En 1993 la OMS definió la osteoporosis (OP) como “una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consecuente aumento del riesgo de fractura”.

Posteriormente, en el año 2001, el Panel de Consenso NIH (National Institute of Health) definió la osteoporosis como “una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura”. Ambas definiciones parecen similares, pero la más reciente es más completa porque no se basa sólo en la disminución de la masa ósea, sino que introduce el concepto más amplio de “resistencia ósea”, que integra dos componentes fundamentales, la cantidad y la calidad del hueso.⁸

2.2 FISIOPATOLOGÍA

El hueso es un “tejido vivo” que para conservar sus propiedades necesita renovarse constantemente mediante el remodelado óseo, un proceso dinámico y coordinado, que consiste en la destrucción o resorción ósea por los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Todo ello se realiza en las “unidades básicas de remodelado”, unidades multicelulares que se activan

temporalmente en diferentes puntos del esqueleto cuando es necesaria la reparación del hueso, en un proceso continuo que se repite durante toda la vida. Fig.7.

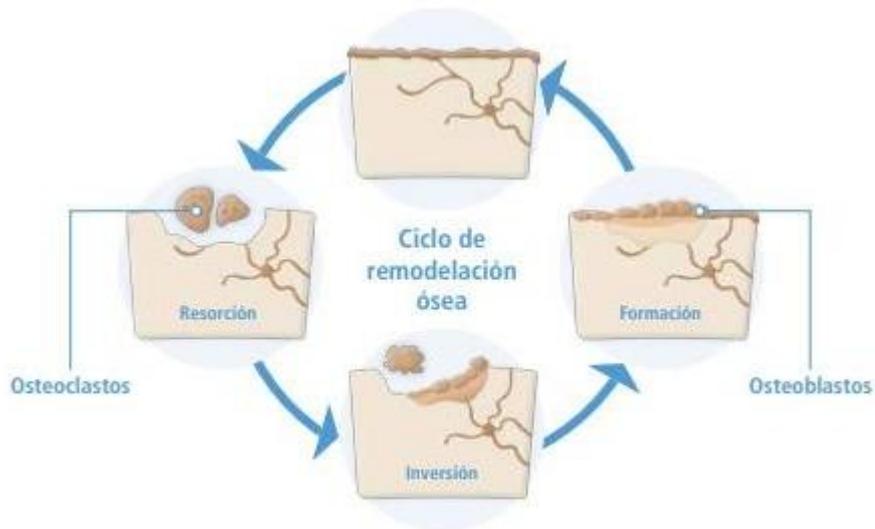


Fig.7. Esquema de remodelación ósea.

El remodelado óseo es el mecanismo por el cual el hueso “viejo” se renueva para mantener su competencia estructural y mecánica, reparando las microlesiones causadas por la fatiga del material. Se calcula que la tasa anual normal de recambio óseo (“turn over”) es del 4% en el hueso cortical y del 11% en el trabecular. El proceso de remodelado está regulado por un complejo sistema de señales endocrinas y paracrinas del que cada vez se están conociendo nuevos datos. Intervienen: factores genéticos, factores biomecánicos (actividad física, gravedad, presión sobre el hueso, etc.), factores locales de la matriz ósea (citoquinas, factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral alfa, osteoprotegerina, sistema RANK ligando, prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, etc.), sistema endocrino

(fundamentalmente eje Vitamina D y PTH) y metabólico del organismo, y factores neurológicos y vasculares regionales.

En condiciones normales, la resorción y la formación están equilibradas, la calidad y la DMO se mantienen estables y el hueso es biomecánicamente competente; sólo a partir de la cuarta o quinta década de la vida la DMO desciende de forma lenta y progresiva, fundamentalmente por un predominio cada vez mayor de la resorción ósea. La densidad del hueso, la calidad y el remodelado son los “determinantes de la resistencia ósea”. La disminución de la densidad, las alteraciones de la calidad y el remodelado óseo acelerado serían la causa fisiopatológica final de la osteoporosis.

La causa principal de la pérdida de masa ósea es la privación de estrógenos que se produce en la mujer después de la menopausia. Ello aumenta el predominio de la resorción, acelera la pérdida de masa y disminuye la calidad y la resistencia ósea. También existen otras situaciones que contribuyen a que se produzca una mayor pérdida de masa ósea, como determinadas enfermedades, los efectos secundarios de ciertos fármacos, los cambios hormonales y metabólicos propios de la edad, la inmovilización, la baja exposición a la luz solar, la desnutrición producida por la anorexia, el alcoholismo, etc. Se estima que las mujeres tienen su mayor pérdida de masa ósea en los 5-10 años siguientes a la menopausia. En la osteoporosis existe una mayor susceptibilidad a las fracturas: la disminución de la masa y de la resistencia ósea contribuyen al aumento de la fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse ante traumatismos menores o incluso mínimos, denominados de “bajo impacto”. Las fracturas consideradas como osteoporóticas son las de la columna vertebral, cadera, extremidad distal del radio, húmero y pelvis. La fragilidad es el sustrato anatómico de la osteoporosis, y la fractura por fragilidad su consecuencia clínica más importante. Las fracturas son las que

provocan dolor, limitación funcional, disminución en la calidad de vida, aumento de la morbimortalidad y enormes costes socio-sanitarios.

Cuando un paciente con fragilidad ósea sufre una caída, sus huesos se fracturan con más facilidad, y si tenemos en cuenta que la osteoporosis y la incidencia de las caídas aumentan con la edad, los factores de riesgo de caída pueden ser incluso más importantes para la producción de fracturas en la población anciana que la baja masa ósea, sobre todo en la fractura de cadera.⁸

2.3 CLASIFICACIÓN

2.3.1 OSTEOPOROSIS PRIMARIAS

Constituye el grupo más amplio e incluye los casos de OP en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen:

2.3.1.1 OSTEOPOROSIS PRIMARIA IDIOPÁTICA JUVENIL Y OSTEOPOROSIS PRIMARIA DEL ADULTO JOVEN

Afecta a niños o adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal. La OP idiopática juvenil es un trastorno raro, que se inicia generalmente entre los 8 y los 14 años. Se manifiesta por la aparición brusca de dolor óseo y de fracturas con traumatismos mínimos. El trastorno remite por sí solo en muchos casos y la recuperación ocurre de forma espontánea en un plazo de 4 o 5 años.

La OP idiopática del adulto joven se observa en varones jóvenes y mujeres premenopáusicas en las que no se objetiva ningún factor etiológico. El comienzo del trastorno en algunas mujeres aparece con el embarazo o poco después. Estas mujeres presentan disminuciones de la DMO del hueso trabecular que puede permanecer baja durante muchos años. Los estrógenos no son eficaces en este tipo de OP. La

evolución es variable y a pesar de que los episodios de fracturas recidivantes son característicos, no se produce un deterioro progresivo en todos los enfermos.

2.3.1.2 OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. TIPO I

Ocurre en un subgrupo de mujeres posmenopáusicas de 51 a 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alta remodelación ósea). Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes. Se observa disminución de la actividad PTH para compensar el aumento de la reabsorción ósea. El tratamiento antirreabsortivo es eficaz para frenar la pérdida ósea.

2.3.1.3 OSTEOPOROSIS SENIL. TIPO II

Se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo). Otros factores etiopatogénicos son: sedentarismo-inmovilización, peor absorción intestinal de calcio, menor insolación y trastornos nutricionales que ocasionan déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Se asocia con fracturas de cuello femoral, porción proximal del humero y pelvis, por afectarse tanto el hueso cortical como el trabecular. El tratamiento antirreabsortivo es menos eficaz en este tipo de OP, tal y como cabe esperar por su mecanismo patogénico.

2.3.2 OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de OP que son una consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. Tabla 1. La importancia de identificarlas adecuadamente radica en que esto nos permite llevar a

cabo una terapia etiológica. Además, estas entidades patológicas, por lo tanto, hemos de tenerlas en cuenta como factores de riesgo de OP.⁹

1.- Enfermedades endocrinológicas

a) Estados Hipogonadales

Insensibilidad a los endógenos
Trastornos de la conducta alimentaria
Amenorrea de las Atletas
Hiperprolactinemia
Panhipopituitarismo
Menopausia precoz
Síndrome de Turner o Klinefelter

b) Patologías endócrinas

Acromegalia
Insuficiencia Suprarrenal
Enfermedad e Cushing
Diabetes mellitus tipo I
Hiperparatiroidismo primario
Déficit nutricionales (Calcio, vitamina D, Magnesio,

etc.)

2.- Enfermedades gastrointestinales

Enfermedad celiaca
Gastrectomía
Mala absorción
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis biliar primaria
Enfermedad hepática grave
Insuficiencia pancreática exocrina

3.- Trastornos genéticos

Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Osteogénesis imperfecta

Síndrome de Ehlers-Danlos

Síndrome de Marfan

Síndrome de Menkes

Síndrome de Riley-Day

Porfirias

Enfermedades de depósito.

4.- Trastornos hematológicos

Mieloma múltiple

Leucemias y linfomas

Mastocitosis sistémica

Anemia perniciosa

5.- Enfermedades reumáticas

Artritis reumatoide

Espondilitis anquilosante

6.- Trasplantes de órganos

Trasplante de médula

Trasplante de riñón, hígado, corazón o pulmón

7.- Drogas

Anticoagulantes: heparina y cumínicos

Anti comiciales

Ciclosporina y tacrolimus

Drogas citotóxicas

Glucocorticoides y ACTH

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Metotrexate

8.- Miscelánea

Alcoholismo

Amiloidosis

Sarcoidosis

Fibrosis quística

Insuficiencia cardiaca congestiva

Enfisema

| |
|---------------------------|
| Enfermedad renal terminal |
| Hipercalcemia idiopática |
| Esclerosis múltiple |
| Nutrición parenteral |
| Anorexia nerviosa |

Tabla 1. Causas de la osteoporosis secundaria.⁹

2.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS

La osteoporosis no produce síntomas, no duele ni causa ninguna alteración en sí misma. Sin embargo, al producirse gran fragilidad en los huesos, aparecen con gran frecuencia fracturas óseas, que son las que condicionan los síntomas en estos enfermos.

Las fracturas más frecuentes en la osteoporosis de la mujer postmenopáusica son las fracturas vertebrales, que producen dolores muy agudos en la espalda y condicionan la aparición progresiva de deformidades de la misma, fundamentalmente disminución progresiva de la talla por aplastamientos vertebrales. Este dolor puede dar paso a un dolor sordo y más continuo, producido por microfracturas, y que muchas veces es el síntoma que lleva al diagnóstico.

La osteoporosis del anciano produce típicamente fracturas en los huesos largos, sobre todo en la muñeca, y más aún en el fémur, siendo la responsable de las típicas fracturas de cadera de las personas mayores.

Síntomas más habituales:

Fracturas vertebrales.

Microfracturas.

Dolor.

Aplastamientos vertebrales.¹⁰

2.5 DIAGNÓSTICO

La Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de OP en la Persona Adulta recomienda iniciar con un interrogatorio al paciente de 50 años y más para la detección de los factores de riesgo. Esto puede ayudar al médico de primer contacto a identificar a las personas asintomáticas y sin fracturas previas que necesitan una valoración con FRAX® (HERF) Fig.8. Para determinar la necesidad de intervención médica, con objeto de reducir su riesgo de fractura.

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

The screenshot shows the FRAX (HERF) OMS calculation tool interface. At the top, it displays 'país: Reino Unido' and a 'Nombre/ID:' field. Below this is a 'Cuestionario:' section with 12 questions. Questions 1-4 are demographic: 1. Age (40-90 years) or date of birth (with fields for day, month, and year); 2. Sex (Male/Female); 3. Weight (kg); 4. Height (cm). Questions 5-9 are clinical: 5. Previous fracture; 6. Parental hip fracture; 7. Active smoker; 8. Glucocorticoids; 9. Rheumatoid arthritis. Questions 10-12 are secondary factors: 10. Secondary osteoporosis; 11. Alcohol (3 or more doses per day); 12. Hip bone mineral density (BMD) with a dropdown menu and input field. Radio buttons are used for 'No' and 'Sí' answers. 'Borrar' and 'Calcular' buttons are at the bottom right.

Fig.8. Herramienta de cálculo FRAX (HERF), OMS.

Por lo anterior, a toda persona de 50 años y más se debe estimar el riesgo de fractura con FRAX® (HERF) y de acuerdo al resultado del mismo y a juicio del médico, se indicará una densitometría ósea. En el pasado, la densitometría se utilizaba como criterio único para establecer el diagnóstico de OP e indicar tratamiento; posteriormente, un cúmulo de investigaciones y reportes han demostrado que

alrededor de la mitad de los pacientes que se fracturaban, no tenían OP de acuerdo a esta clasificación; las fracturas se presentaban en pacientes con osteopenia e inclusive en personas con resultados normales. La evidencia científica ha demostrado que los factores de riesgo clínicos son capaces por sí solos de ayudar a determinar el riesgo de OP y sufrir fracturas. El FRAX® (HERF) es una herramienta creada para determinar el riesgo de fractura a los diez años de una fractura de cadera o de fractura mayor que incluye vértebra o muñeca y es muy útil en el primer nivel de atención médica para identificar a las personas sin fracturas previas que requieren de intervención farmacológica (riesgo mayor a 5% de fractura de cadera o una cifra mayor a 20% de fractura mayor, deberá iniciarse tratamiento integral).

Esta herramienta considera los siguientes factores: sexo, talla, peso (IMC= peso/ talla al cuadrado) y factores de riesgo clínico que, al presentarse en un algoritmo, permiten detectar aquellas personas que requieren un manejo integral.

2.5.1 DENSITOMETRÍA ÓSEA

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los criterios de clasificación vigentes para la OP derivados de la densitometría ósea. La densitometría (DEXA por sus siglas en inglés) mide la cantidad de sales de hidroxapatita de los huesos, por medio de dos haces de rayos x de baja densidad. En la tabla 2 se observa esta clasificación. Es muy importante resaltar que estos criterios fueron definidos únicamente para las mujeres postmenopáusicas, con el uso de la densitometría axial (columna y cadera); no aplican para hombres ni mujeres premenopáusicas. La clasificación de la OMS de OP se presenta en la Tabla 2. El T-Score nos indica el número de desviaciones estándar por debajo de los referentes; los referentes son población sana de los 20-35 años de edad.

| DIAGNÓSTICO | CRITERIOS SOBRE DMO (Índice T o T-score) |
|---------------------------------|---|
| Normal | DMO T >-1 DE |
| Osteopenia o densidad ósea baja | DMO T >-1 y >-2,49 DE |
| Osteoporosis | DMO T >-2,5 DE |
| Osteoporosis grave | DMO T >-2,5 DE + fractura |

Tabla 2. Criterios de clasificación de la OP según la OMS por medio de la densitometría ósea.

Índice T (T-score): comparación con un valor de DMO alcanzado en población joven de referencia. DE: desviación estándar. DMO: densidad mineral ósea.¹¹

2.6 TRATAMIENTO

La indicación de tratamiento se realiza en función del riesgo absoluto de fractura por fragilidad. En los pacientes con un bajo riesgo de fractura son suficientes las medidas higiénicas y de prevención de caídas, mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, siempre que no exista algún factor de riesgo que implique una pérdida rápida de DMO. En los pacientes con un riesgo moderado de fractura se debe individualizar la necesidad de tratamiento farmacológico según los factores de riesgo del FRAX y aquellos que no se computan en él. En los pacientes con alto riesgo de fractura se inicia el tratamiento farmacológico, aquí están incluidos las mujeres de más de 50 años que han tenido una o más fracturas por fragilidad. El

tratamiento consta de medidas generales, tratamiento farmacológico y técnicas intervencionistas en determinadas situaciones.

2.6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.6.1.1 Bifosfonatos (Ibandronato)

Son fármacos análogos de los pirofosfatos naturales, su mecanismo de acción es inhibir la resorción ósea mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos y estimular su apoptosis. Son los más utilizados en el tratamiento de la OP, en los algoritmos de decisión clínica se recomiendan como primera línea de elección.

En las últimas décadas se han desarrollado varios medicamentos que pueden prevenir las fracturas, sin embargo, aunque el efecto de este tratamiento sobre las fracturas vertebrales es aceptable, el efecto que tiene sobre las no vertebrales es menos satisfactorio, ya que requiere al menos un año de tratamiento. En términos generales, el tratamiento se ha enfocado en modular el remodelado óseo, influyendo en las acciones tanto de osteoblastos como de osteoclastos. Por citar algunos ejemplos, en el ámbito endocrinológico se encuentra la calcitonina que ha sido un candidato para el tratamiento de la osteoporosis, aunque su uso, se ha visto ensombrecido por reportes que lo asocian al desarrollo de cáncer o eventos adversos tan intensos que, incluso un estudio de fase III suspendió el desarrollo del medicamento. No obstante, la literatura actual no apoya un mecanismo de acción como un acelerador de tumores o estimulante de oncogenes, su uso no es una terapia de preferencia.

En este apartado, sin embargo, la atención se centrará en torno a los bifosfonatos (BF), debido a que es una de las terapias más usadas para el manejo de fracturas por osteoporosis, con mención particular al ibandronato puesto que, no se ubicaron referencias en la literatura publicada sobre el uso de BF en general en la población mexicana,

pero sí existe un estudio específicamente en ésta, relacionado con la adherencia al tratamiento, asimismo, un estudio reciente reportó que para el tratamiento de la osteoporosis senil, el costo beneficio del ibandronato sódico es superior al del zoledronato sódico. Los BF son fármacos que han sido desarrollados para el tratamiento del metabolismo óseo y cálcico y su principal función es inhibir la resorción ósea.

El mecanismo de acción de los BF se produce en tres compartimientos relacionados entre sí: a) tisular, con la disminución del recambio óseo, involucrando modificación del número y actividad de las unidades multicelulares básicas (precursores de osteoclastos); b) celular, con variación desde el reclutamiento, adhesión, y en general, la fisiología osteoclástica y c) molecular, con acumulación de elementos moleculares que alteran el ciclo del osteoclasto, conduciéndolo a la apoptosis. Estructuralmente, los BF son derivados químicamente estables del pirofosfato inorgánico (PPi). En el metabolismo humano, el PPi se libera como un subproducto de muchas de las reacciones sintéticas del cuerpo; por lo tanto, se puede detectar fácilmente en muchos tejidos, incluida la sangre y la orina.

Los primeros BF utilizados no contenían nitrógeno (etidronato, clodronato, y tiludronato) y su estructura es muy similar al PPi, su mecanismo de acción consistía en su incorporación al ATP, con posible acumulación en el interior de los osteoclastos, sin posibilidad de eliminación y como consecuencia, la interferencia con procesos dependientes de ATP y posterior apoptosis. A diferencia de los primeros bifosfonatos, los de segunda y tercera generación, como el risedronato, el alendronato, el ibandronato, y el ácido zoledrónico, que tienen una cadena lateral que contiene nitrógeno. El mecanismo apoptótico activado por los BF de segunda y tercera generación es diferente de los de la primera, ya que ejercen una acción alostérica en

las enzimas geranyl difosfato sintasa y la farnesil difosfato sintasa, que actúan en la vía del mevalonato, catalizando la condensación secuencial de varios sustratos para dar como resultado el pirofosfato de farnesil de 15 carbonos, que sirve como sustrato para otros procesos biosintéticos y que forma parte de la síntesis endógena de colesterol, esteroides derivados y lípidos isoprenoides. La consecuencia de la falta de isoprenoides frena la prenilación de ciertas proteínas que se requieren para el ensamblaje de estructuras del citoesqueleto y formación del borde rugoso del osteoclasto, y con ello, la disminución de la resorción ósea. Por otro lado, al ser análogos estructurales de los pirofosfatos naturales, se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso generando modificaciones moleculares que evitan la degradación por los osteoclastos resultando en la disminución de la reabsorción del hueso. Asimismo, existe evidencia que sugiere que el uso prolongado de los BF podría inhibir a los osteoblastos y potencialmente inhibir la formación ósea, pero los beneficios son superiores a este riesgo. En la actualidad, la terapia con BF nitrogenados es de las más favorecidas, aunque en términos generales, la adherencia al tratamiento juega un papel crucial en el éxito de cualquier terapia.

La pobre adherencia tiene un impacto negativo para el riesgo de fractura, elevados costos de atención médica, ingresos en las estancias médicas y estudios, medicamentos adicionales y por ende una disminución en la calidad de vida. En este sentido, las preparaciones intravenosas de BF pueden ser las más apropiadas para ciertos pacientes con problemas de absorción intestinal (como el intestino corto o la enfermedad de Crohn), en los que la intervención que previene la pérdida ósea es crucial ya que estos síndromes causan importantes disminuciones de la DMO. La eficacia y seguridad clínicas de estos tratamientos depende en gran medida del apego al tratamiento por parte del paciente, el cual puede estar regido por la

diversificación de presentaciones en el mercado, así como por la vía de administración indicada, con opción oral o intravenosa.¹²

2.6.1.2 FÁRMACOS MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)

Son fármacos que actúan como agonistas estrogénicos sobre el hueso, raloxifeno (Evista®, Optruma®), bazedoxifeno (Conbriza®). Es una opción en prevención secundaria en caso de intolerancia o contraindicación de los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con DMO T-score < -4/-2,5 mayores de 55 años sin factores de riesgo o mayores de 50 años con DMO T-score < -3,5 y 1 o más factores de riesgo para fractura. En el estudio MORE se observó una reducción de fracturas vertebrales osteoporóticas del 50 % a los 3 años. En mujeres posmenopáusicas disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, antecedentes de trombosis venosa profunda, enfermedad hepática, colostasis, sangrado uterino o cáncer de endometrio.

2.6.1.3 HORMONA TERIPARATIDA (FORSTEO®)

La teriparatida (TPD) es una formulación recombinante de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH) que está formada por el fragmento amino-terminal de esta molécula (1-34 PTH). En noviembre de 2002 la TPD fue aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) y en 2003 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la OP en mujeres y más tarde en hombres. La administración es subcutánea cada 24 horas y la duración de la terapia es de 18-24 meses. La razón para esta limitación fue debido a aparición de osteosarcoma y otras neoplasias óseas en los estudios de Fischer en ratas, pero se debe puntualizar que los efectos fueron dosis y duración dependientes, con dosis entre 3 y 58 veces lo permitido en humanos. Se contraindica por lo tanto su uso en

pacientes con historia de osteosarcoma o cualquier otro cáncer óseo incluyendo metástasis, riesgo de desarrollar osteosarcoma (enfermedad de Paget o radiación esquelética previa), y niños o adultos jóvenes con las epífisis todavía abiertas.

Al contrario que los bifosfonatos, los cuales actúan reduciendo la resorción o reabsorción ósea, la TPD es un agente osteoanabólico con unas características farmacológicas y biológicas similares a la PTH, que incluyen la formación y remodelado óseo a través de la estimulación de preosteoblastos, los cuales maduran en osteoblastos formadores de hueso, así como aumento de la reabsorción gastrointestinal y túbulo-renal de calcio. El tratamiento diario con TPD inyectable subcutánea se traduce en un aumento de la DMO.

La formación de hueso comienza en el primer mes de tratamiento y alcanza su pico entre el sexto y noveno mes. El efecto inicial viene determinado por un aumento de los marcadores de formación ósea como el propéptido amino-terminal procolágeno tipo I (P1NP) y de la osteocalcina. En una segunda fase aumentan los marcadores de reabsorción ósea como el telopéptido C-terminal (bCTX) y telopéptido amino-terminal de la colágena tipo I (NTX). La microestructura del hueso mejora incrementando el grosor trabecular, densidad conectiva y reduciendo la separación trabecular.

2.6.1.4 DENOXUMAB (PROLIA®)

Es un anticuerpo monoclonal cuya vía de administración es subcutánea. El mecanismo de acción es la inhibición de los osteoclastos mediante la unión al ligando RANKL. A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no se acumula en el hueso.

Tiene una vida media de aproximadamente 26 días y su aclaramiento es a través del sistema reticuloendotelial por lo que no depende de la función renal. Sus principales indicaciones son los SRE (Skeletal-Related Events), en pacientes con metástasis óseas a dosis de 120 mg, en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de fracturas y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata a dosis de 60 mg cada 6 meses.

En el cáncer de mama la pérdida de masa ósea es una complicación común. Entre sus causas se incluyen el fallo ovárico provocado por la quimioterapia y la terapia antihormonal con los inhibidores de la aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa son la piedra angular del tratamiento de los tumores con receptor estrogénico positivo.

En septiembre de 2011 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación en mujeres que recibían inhibidores de la aromatasa.

Actualmente hay estudios en fase III que exploran el efecto del denosumab frente a placebo para investigar si prolonga la supervivencia libre de tumor. Respecto al cáncer de próstata la deprivación androgénica (ADT) con GnRH es el principal tratamiento para pacientes con metástasis en el cáncer de próstata. El estado hipogonadal resultante está asociado con un aumento de la reabsorción ósea y un incremento significativo de fracturas.

En septiembre de 2011 la FDA aprobó la indicación del denosumab para incrementar la masa ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásicos. El fármaco es generalmente bien tolerado con una incidencia baja de efectos secundarios. Los principales efectos potenciales se concretan en la hipocalcemia, osteonecrosis mandibular e infección. La osteonecrosis mandibular (ONJ) puede ser

provocada tanto por los bifosfonatos endovenosos como por el denosumab. Las incidencias observadas en estudios comparativos son similares entre ambos. La extracción dental es el principal factor asociado para el desarrollo de ONJ. En ensayos con pacientes donde el denosumab fue pautado cada seis meses no se han descrito casos de ONJ (FREEDOM trial). La hipocalcemia es un riesgo conocido con el uso del denosumab, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave o diálisis. Habitualmente ocurre dentro de los primeros 6 meses aunque puede aparecer en cualquier momento del mismo.

La acción estimuladora de citoquinas activadoras de T-CEL y desarrollo linfocitario del denosumab puede provocar un posible efecto inmunosupresor.

2.6.1.5 CALCITONINA

La calcitonina es una hormona endógena que inhibe la reabsorción ósea. La calcitonina de salmón es aproximadamente 40-50 veces más potente que la humana; la mayoría de los ensayos clínicos han sido desarrollados con ella.

La administración es subcutánea o por vía nasal, presentando esta un 25-50 % de biodisponibilidad respecto a la subcutánea. La calcitonina incrementa la DMO a nivel lumbar y en el antebrazo. Reduce el riesgo de fractura vertebral y no presenta efectos sobre las fracturas no vertebrales. En pacientes estables con fracturas vertebrales osteoporóticas, se observó un efecto positivo en el control del dolor, la movilización y disminución del consumo de analgésicos.

Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconseja el uso de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis.

Permanece la calcitonina inyectable en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina y en la enfermedad de Paget. Los tratamientos deben ser lo más cortos posibles y a la dosis mínima eficaz.

2.6.2 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, como se demuestra en el estudio WHI. Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes; se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, de cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares, con un balance riesgo beneficio desfavorable. Por tanto, la terapia estrogénica no se recomienda para el manejo a largo plazo de condiciones crónicas como la OP posmenopáusica donde existen otras opciones terapéuticas.

2.6.3 TERAPIA COMBINADA O SECUENCIAL

La asociación de alendronato y hormona paratiroidea (1-84) produce un efecto similar sobre la DMO lumbar que los fármacos por separado, no existen sinergias entre ellos. Los mismos resultados se encontraron en hombres, por lo tanto no aporta beneficios respecto a la monoterapia. Los estudios que analizan la terapia secuencial con TPD y alendronato han demostrado que la administración de este último tras la retirada de la TPD mantiene o aumenta la ganancia de DMO, mientras que los pacientes que reciben placebo presentan una pérdida rápida. Aquellos pacientes tratados con antirresortivos a dosis terapéuticas y que no han alcanzado una respuesta adecuada son

buenos candidatos a ser tratados con agentes anabólicos como la TPD.¹³

CAPÍTULO 3 FARMACOLOGÍA DEL IBANDRONATO

El ácido ibandrónico o Ibandronato (en forma de sal sódica) es un bifosfonato conteniendo nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Se utiliza por vía oral e intravenosa en el tratamiento de la osteoporosis.¹⁴

Presentación:

Caja con envase de burbuja con 1 tableta de 150 mg. Fig.9.

3.1 FARMACOCINÉTICA

3.1.1 ABSORCIÓN

La absorción del Ibandronato oral ocurre en el tracto gastrointestinal superior. Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se observa al cabo de 0,5 a 2 horas en mujeres posmenopáusicas sanas, en ayunas. La biodisponibilidad media oral es de aproximadamente 0.6% comparada a la dosis intravenosa. La absorción está alterada por la comida y las bebidas (excepto por el agua corriente). No hay reducción significativa de la biodisponibilidad cuando el Ibandronato es tomado al menos 60 minutos antes de las comidas. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) están reducidos cuando la comida y las bebidas son tomadas menos de 60 minutos después de la dosis de Ibandronato. Distribución Después de la absorción, el Ibandronato o bien se liga rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución es de al menos 90 litros y la absorción ósea se estima que es del 40% al 50% de la dosis circulante. La unión a proteínas in vitro en suero humano es de aproximadamente 90%.

3.1.2 BIOTRANSFORMACIÓN

El Ibandronato no se metaboliza

3.1.3 EXCRECIÓN

La porción de Ibandronato que no es absorbida por el tejido óseo es eliminada sin cambios por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). El Ibandronato no absorbido es eliminado inalterado en heces. La eliminación plasmática del Ibandronato es multifásica. Su clearance renal y distribución dentro del hueso explican la disminución rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10% de la concentración máxima dentro de las 3 a 8 horas después de la administración intravenosa u oral, respectivamente. Esto es seguido por una fase de clearance más lento mientras el Ibandronato se redistribuye nuevamente en la sangre desde el hueso. La vida media aparente observada para el Ibandronato es en general dependiente de la dosis estudiada y se basa en la sensibilidad de ensayo. La vida media aparente observada para los comprimidos de Ibandronato de 150 mg al administrarlo por vía oral en mujeres postmenopáusicas sanas oscila entre las 37 y las 157 horas. El clearance total de Ibandronato es bajo, con valores promedio en un rango de 84 a 160 ml/min. El clearance renal (alrededor de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) es responsable aproximadamente de 50% a 60% del clearance total y está relacionado con el clearance de creatinina. La diferencia entre el total aparente y los clearance renales tienden a reflejar la captación ósea del fármaco.¹⁵

3.2 FARMACODINAMIA

El ácido ibandrónico es un bifosfonato muy potente, que pertenece al grupo de los bifosfonatos nitrogenados, que actúa en el tejido óseo y

específicamente, inhibe la actividad de los osteoclastos, sin interferir con el reclutamiento osteoclástico. La acción selectiva del ácido ibandrónico sobre el tejido óseo se debe a su alta afinidad por la hidroxiapatita, la cual constituye la matriz mineral ósea. El ácido ibandrónico reduce la resorción ósea, sin tener efecto directo sobre la formación de los huesos. En las mujeres post-menopáusicas, disminuye el recambio óseo acelerado hacia niveles premenopáusicos, con lo que se produce una ganancia neta progresiva de masa ósea.

La administración diaria o intermitente del ácido ibandrónico disminuye la resorción ósea, con disminución de las concentraciones séricas y urinarias de los marcadores bioquímicos de recambio óseo, aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y descenso de la incidencia de fracturas.

3.3 FARMACOMETRÍA

La dosis recomendada para el tratamiento es de una Tableta de 150 mg una vez al mes. La tableta debe tomarse preferentemente en la misma fecha cada mes.

Ibandronato debe administrarse al menos 60 minutos antes del primer alimento o bebida del día (con excepción del agua) o cualquier otra medicación oral (incluyendo los suplementos de calcio):

- Las Tabletas deben tragarse enteras acompañadas de un vaso lleno con agua sola (180 a 240 ml) estando la paciente en una posición vertical, sentada o de pie. Las pacientes no deben acostarse hasta 60 minutos después de haber ingerido ibandronato.
- El agua sola es la única bebida que se debe tomar con ibandronato. Ya que ciertas aguas minerales pueden tener

concentraciones elevadas de calcio y por lo tanto, no deben ser utilizadas.

- Las Tabletas no deben masticarse ni chuparse debido a un alto riesgo de que se produzcan úlceras bucofaríngeas.
- Los pacientes deben recibir suplemento de calcio o vitamina D si el consumo de estas sustancias en la dieta fuera insuficiente.
- En caso de olvidar una dosis mensual, los pacientes deben tomar la tableta en la mañana siguiente al recordarlo, excepto si la siguiente dosis debe tomarse en un plazo no mayor a 7 días.
- Las pacientes deben volver a tomar la dosis mensual en la fecha originalmente designada. Si la próxima dosis está programada dentro de un plazo mayor a 7 días, las pacientes deben esperar hasta su próxima dosis y continuar tomando Ibandronato mensual como acostumbra. Las pacientes no deben tomar dos tabletas de 150 mg dentro de la misma semana.

3.3.1 PAUTAS ESPECIALES

Pacientes con debilidad hepática: No es necesario hacer ajuste de la dosis.

Pacientes con debilidad renal: No es necesario hacer ajuste de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada con cifras de Clcr = 30 ml/min. En el caso de Clcr = 30 ml/min, la decisión de administrar Ibandronato se debe basar en una valoración individual del índice riesgo/beneficio.

3.4 ESPECIFICACIONES

3.4.1 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En un estudio a un año, con mujeres post-menopáusicas con osteoporosis, la seguridad de Ibandronato 150 mg (mensual) e Ibandronato 2.5 mg (diario) mostraron ser similares. La proporción de pacientes que experimentaron un evento adverso con una posible o probable relación con el medicamento, en el estudio piloto de tratamiento, fue de 22.7% para Ibandronato 150 mg. La mayoría de estas reacciones adversas se consideran de intensidad leve y moderada. La mayoría de los casos no condujeron a una suspensión de la terapia. A continuación se enlistan las reacciones adversas al fármaco ocurridas en más del 1% de las pacientes tratadas con Ibandronato 150 mg, una vez al mes en 396 pacientes en un estudio de un año.

- Sistema gastrointestinal: Dispepsia, náusea, dolor abdominal, diarrea.
- Sistema Nervioso: Cefalea.
- Desórdenes generales: Síntomas de influenza
- Sistema músculo-esquelético: Mialgia.
- Desórdenes de la piel: Exantema.

3.4.2 RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El Ibandronato no debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo: No se observaron evidencias de teratogenia, ni toxicidad fetal directa en ratas conejos tratados diariamente con ácido ibandrónico por vía oral ni tampoco efectos adversos sobre el desarrollo de la descendencia (primera generación).

Los efectos adversos del ácido ibandronico en los estudios de toxicidad reproductiva con ratas fueron idénticos a los observados con los bifosfonatos como grupo terapéutico.

Entre ellos se cuentan la disminución del número de sitios de implantación, la interferencia con el parto natural (distocia) y el aumento en las variaciones viscerales (síndrome ureteropielorrenal). Aún no se cuenta con estudios específicos para el régimen oral mensual. No existe experiencia clínica con Ibandronato en mujeres embarazadas.

Lactancia: En ratas en periodo de lactancia tratadas con dosis de 0.08 mg/kg/día vía I.V. de ácido ibandronico, la mayor concentración del fármaco medida en la leche fue de 8.1 ng/ml y se observó en las primeras 2 horas después de la administración de la infusión.

Después de 24 horas, la concentración en la leche y el plasma fue similar, y correspondió al 5% de la concentración media dentro de las primeras 2 horas de la administración. No se sabe si Ibandronato es excretado en la leche humana.

3.4.3 PRECAUCIONES GENERALES

La hipocalcemia y otros disturbios óseos y del metabolismo mineral deben ser tratados efectivamente antes de iniciar la terapia con Ibandronato.

Los pacientes deben recibir un suplemento de calcio y de vitamina D, si estos elementos no se consumen en la dieta. Los bifosfonatos se han asociado a disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas; por lo tanto, se recomienda que las pacientes presten atención especial a las instrucciones posológicas.

Los médicos deben mantenerse alerta a los síntomas que reflejan una posible reacción esofágica durante la terapia y los pacientes deben ser instruidos para suspender el tratamiento con ibandronato y buscar

atención médica si llegan a desarrollar síntomas de irritación esofágica (aparición o empeoramiento de la disfagia, dolor al tragar, dolor o ardor retrosternal, pirosis).

Debido a que los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) han sido asociados con la irritación gastrointestinal, debe tomarse en consideración cuando se administre una terapia oral concomitante con Ibandronato.¹⁶



Fig.9. Presentación y marca comercial del ibandronato

CAPÍTULO 4 MODELO DE ATENCIÓN EN CIRUGÍA BUCAL

El siguiente modelo, tiene la finalidad de ayudar al cirujano dentista y estudiantes de la carrera a tomar decisiones óptimas para llevar a cabo un procedimiento quirúrgico en pacientes adultos que padecen osteoporosis y que están en tratamiento farmacológico con ibandronato.

Lo más importante es conocer el historial médico del paciente y saber si el paciente ya inicio o no su tratamiento para evaluar el riesgo.

En caso de que el paciente ya haya comenzado el tratamiento se debe tener en cuenta que no será posible realizar tratamientos que requieran implantes odontológicos, además de que deberá considerarse en el caso de las extracciones dentales si puede o no suspender su tratamiento.

Si aún no inicia su tratamiento es importante saber con cuánto tiempo contamos para poder realizar cualquier tipo de cirugía que debe ser al menos 3 meses de antelación.

Es importante saber que antes de pensar en un procedimiento quirúrgico debemos preferir la endodoncia.

Si el paciente no puede suspender su tratamiento lo único que podremos brindarle, son controles odontológicos en periodos de 3 a 6 meses en los que podremos hacer Controles personales de placa (CPP) y profilaxis, evitando lesionar los tejidos blandos.

Considérese que para atender a un paciente que sí puede suspender su tratamiento debe poder hacerlo por 3 meses antes y 3 meses

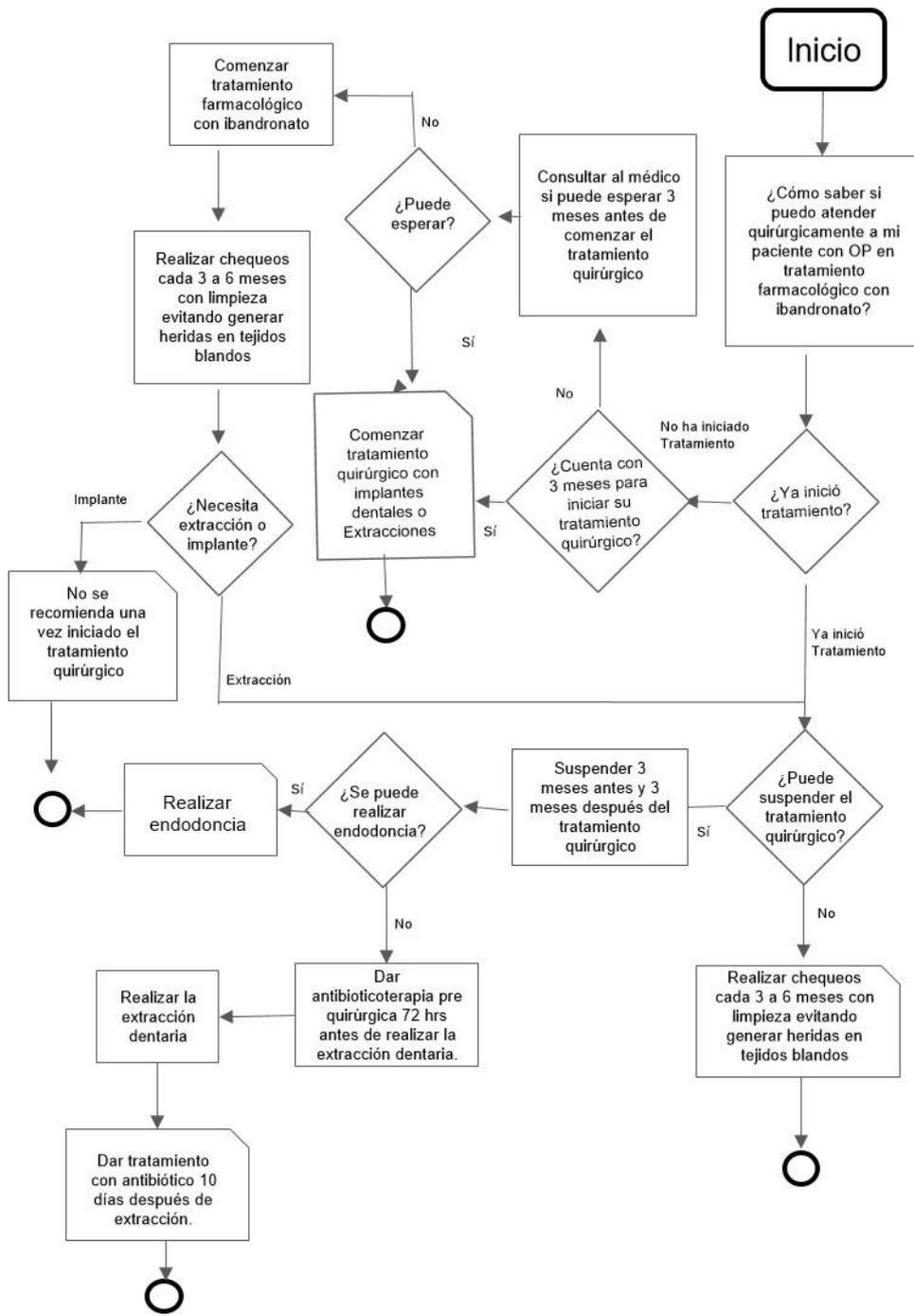
después de la cirugía, aunado el tratamiento profiláctico con antimicrobianos.

En el siguiente modelo podremos apreciar que si el paciente aún no inicia su tratamiento con ibandronato es un momento óptimo para realizar cualquier tratamiento quirúrgico ya que una vez iniciado el tratamiento habrá algunas limitantes en cuanto a que tratamientos se podrían o no realizar.

Cabe mencionar que una vez iniciado el tratamiento dependeremos completamente de la opinión del médico familiar que atiende a nuestro paciente. Es importante recalcar que si el diente puede ser tratado endodónticamente antes que quirúrgicamente se debe preferir esa ruta de no ser así se debe esperar a que el médico indique si se puede o no suspender el medicamento.

Una vez iniciado el tratamiento farmacológico con ibandronato no se puede colocar implantes debido al tiempo que requiere el hueso para cicatrizar, recordemos que los bifosfonatos alteran la cantidad y calidad del hueso así como su vascularización además de tener un efecto acumulativo ya que estos fármacos no sufren biotransformación por lo que su vida media es de 1-10 años, por ello el ibandronato a ser parte de este grupo de fármacos no nos permite realizar un implante dental.

Si el paciente puede suspender su tratamiento quirúrgico deberá hacerlo por lo menos tres meses antes de su procedimiento quirúrgico y 3 meses después del procedimiento, de no ser así deberemos mantener al paciente con revisiones bimestrales en las que podamos realizar limpieza y control personal de placa evitando lastimar los tejidos blandos.



|

CONCLUSIONES

Con base en la investigación realizada se puede deducir que hoy en día es más común recibir pacientes con osteoporosis que requieren de atención odontológica, por ello, es de suma importancia conocer su historial médico, ya que existen fármacos que podrían afectar gravemente los tratamientos que se le necesiten realizar, es por esto que se decidió realizar un modelo aplicable a la odontología, específicamente al área quirúrgica, donde el cirujano dentista pueda tomar decisiones de manera rápida y acertada con respecto al tratamiento que va a realizar.

El modelo de atención está basado en los efectos y reacciones adversas que podría presentar un paciente adulto mayor con osteoporosis en tratamiento con ibandronato, en pro de tener una buena práctica odontológica tratando de evitar los efectos adversos que se puedan presentar.

La investigación presente abre nuevas expectativas con respecto a las decisiones que se pueden llegar a tomar para el tratamiento quirúrgico que se puede realizar o no en un paciente que tiene tratamiento farmacológico con ibandronato y no rechazarlo sin antes analizar todas las posibilidades.

REFERENCIAS

1. Sadler TW. Langman. Embriología Médica, 11e. 13a ed. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2010.
2. D T [Internet]. Docenciatraumatologia.uc.cl. [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.docenciatraumatologia.uc.cl/desarrollo-del-esqueleto-y-consolidacion-osea/>
3. Drake RL, Mitchell AMW, Vogl AW. Gray. Anatomía Para Estudiantes. 4a ed. Elsevier; 2020.
4. Latarjet M. Anatomía humana - Tomo 1. Editorial Medica Panamericana; 2019.
5. Patton KT, Thibodeau GA. Anatomy and Physiology. Londres, Inglaterra: Mosby; 2012.
6. Pawlina W, Ross M. Ross. Histología: Texto y atlas. 7a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
7. Lozano JA. Osteoporosis. Offarm [Internet]. 2006 [citado el 1 de octubre de 2022];25(9):62-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-osteoporosis-13094154>
8. Coordinadores F, José J, Sendín R, Xavier N, Cristina D, Abella C, et al. Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis [Internet]. Cgcom.es. [citado el 2 de octubre de 2022]. Disponible en https://www.cgcom.es/sites/main/files/mig/guia_osteoporosis_edicion2.pdf
9. Mendoza H, Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial.[Internet] Iscii.es. [citado el 2 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://scielo.iscii.es/pdf/asisna/v26s3/original3.pdf>

10. Carlos G. Osteoporosis [Internet] Cun.es [citado el 6 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/osteoporosis>
11. Patricia C, Carlos T, María L, Edgar G, Rogelio A, Arcelia A, Javier C, Carlos D, Erika C, Blanca F, Gloria V. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis [Internet] Cenetec-difusion.com. [citado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/wp-content/uploads/2019/06/GuiaConsulta_Osteoporosis.pdf
12. Pacheco-Pantoja EL, Universidad Anáhuac Mayab, Salazar-Ciau P, Yáñez-Pérez V. Metabolismo óseo y Osteoporosis: Conceptos y Funciones. [Internet] Rev bioméd. [citado el 16 de octubre de 2022]. 2022;33(1):22-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2022/bio221d.pdf>
13. Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Mollinedo FT, Callejo Orcasitas A, Maguregui AA. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis. Manejo desde una unidad del dolor (1.a parte) [Internet]. Isciii.es. [citado el 31 de octubre de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n6/06_revision1.pdf
14. Galiano A. IBANDRONATO EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i041.htm>
15. Recubiertos C, Bajo V. [Internet] Com.ar. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.bago.com.ar/vademecum/wp->
16. Medical Economics Company, Plm E. Diccionario de Especialidades Farmaceuticas, 2022. 68a ed. PDR Network; 2022.

IMÁGENES

1. <http://www.docenciatraumatologia.uc.cl/desarrollo-del-esqueleto-y-consolidacion-osea/>
2. <https://enfermeria.top/apuntes/anatomia/conceptos-basicos/sistema-esqueletico/>
3. <https://www.lifeder.com/huesos-planos/>
4. <https://mmegias.webs.uvigo.es/diccionario/diccionario-c.php>
5. <https://view.genial.ly/603b73ea06cc940cfac3a45d/interactive-content-huesos>
6. <https://significado.com/celulas-oseas/>
7. <https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2017 IOFCompendium TR Spanish.pdf>
8. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
9. <https://www.fahorro.com/fosfonat-150-mg-oral-1-tabletas.html>

TABLAS

1. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s3/original3.pdf>
2. http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/wp-content/uploads/2019/06/GuiaConsulta_Osteoporosis.pdf

ANEXOS

GLOSARIO

1. **Absorción:** Proceso mediante el cual los fármacos se transportan desde el punto de administración hasta la sangre.
2. **Bifosfonato:** Son un grupo de medicamentos utilizados para la prevención y tratamiento de enfermedades del tejido mineral óseo.
3. **Biodisponibilidad:** porcentaje de dosis del fármaco que llega inalterada a la circulación.
4. **DMO:** Densidad Mineral Ósea. Medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso.
5. **OP:** Osteoporosis. Enfermedad esquelética en la que se produce una disminución de la densidad de masa ósea.
6. **OPG:** Osteoprotegerina. Es una proteína soluble, similar a otros miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, que actúa como receptor señuelo del RANKL.
7. **PTH:** Hormona Paratiroidea humana. Controla el nivel de calcio en la sangre. El calcio es un mineral que mantiene los huesos y los dientes sanos y fuertes. También es esencial para el buen funcionamiento de los nervios, los músculos y el corazón.
8. **RANKL:** Proteína de membrana celular. El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B, más conocido como RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand, en inglés)
9. **TNF:** Factor de necrosis tumoral. Proteína elaborada por los glóbulos blancos en respuesta a un antígeno (sustancia que hace que el sistema inmunitario brinde una respuesta inmunitaria específica) o a una infección.
10. **TPD:** Hormona Teriparatida. Contiene una forma sintética de la hormona humana natural llamada hormona paratiroidea (PTH). Funciona al hacer que el cuerpo desarrolle huesos nuevos al aumentar la resistencia y densidad (grosor) de los huesos.

