



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EMPLEO DE BIFOSFONATOS PARA EL
TRATAMIENTO DE OSTEOPENÍA Y OSTEOPOROSIS.

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:

YOLTZIN ASERET CRUZ CASTILLO

TUTORA: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Será difícil encontrar la manera de compensar el apoyo que recibí de mis padres, Lucía Castillo Rodríguez y Jesús Gerardo Cruz Bermúdez, pero no tengan duda de que cada día me esforzare porque estén bien. Ninguna palabra o acción va a ser suficiente para demostrar el profundo agradecimiento por esforzarse porque nunca nos faltara lo necesario a mi hermano, a mi sobrina y a mí.

Esta etapa que termina no hubiera sido lo mismo sin su apoyo, con altos y bajos pero siempre recibiendo un gesto amable, una palabra de aliento o una llamada de atención cuando fue necesario, hizo que este camino fuera más llevadero. Gracias por no dejarme renunciar, por esperar conmigo cuando fue necesario y por las innumerables acciones que hicieron en conjunto y por separado para ayudarme.

Para mi hermano Yaskin Gerardo Cruz Castillo mi eterno compañero de vida, la mejor herencia que pudieron darme mis padres, mi gran orgullo, mi ejemplo a seguir de como con esfuerzo y dedicación se puede lograr hacer tiempo para todo. Gracias por preocuparte por mí, por estar conmigo incondicionalmente.

Para mi sobrina Liesel Montserrat Cruz Arce; me esfuerzo cada día por ser mejor la mejor versión de mí. Gracias por dejarme enseñarte, pero sobre todo gracias porque nunca dejas de sorprenderme con tus detalles y ocurrencias, gracias por mostrarme que puedo ser mucho más valiente y paciente de lo que pensaba.

Gracias a la C. D. María Eugenia Rodríguez Sánchez por brindarme su tiempo y a mi tutora la Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna por su disponibilidad y ayuda para la elaboración de este trabajo.

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES	8
CAPÍTULO 2 BIFOSFONATOS	10
2.1 Concepto	10
2.2 Clasificación	11
2.3 Mecanismo de acción	13
2.4 Características farmacológicas	16
2.5 Reacciones adversas	17
2.6 Aplicaciones terapéuticas	18
CAPÍTULO 3 TEJIDO ÓSEO	19
3.1 Organización del tejido óseo	19
3.1.1 Características histológicas	20
3.2 Matriz orgánica ósea	24
3.3 Células óseas	25
3.3.1 Células osteoprogenitoras	25
3.3.2 Osteoblasto	26
3.3.3 Osteocito	27
3.3.5 Osteoclastos	28
3.4 Estructura ósea	29
3.5 Tipos de osificación ósea	31
3.5.1 Osificación intramembranosa	32

3.5.2 Osificación endocondral.....	33
3.6 Remodelado óseo	34
3.7 Mecanismo de regulación homeostática. Nivel de concentración de calcio	37
CAPÍTULO 4 UTILIDAD CLÍNICA	38
4.1 Osteoporosis	38
4.1.1 Clasificación	38
4.1.2 Epidemiología	42
4.1.3 Factores de riesgo	43
4.1.4 Signos y síntomas.....	51
4.1.5 Diagnóstico	51
4.1.6 Tratamiento	56
4.2 Antineoplásico	57
4.2.1 Cáncer de mama.....	58
4.2.2 Cáncer de próstata.....	62
4.2.3 Mieloma múltiple	63
CAPÍTULO 5 FICHA CLÍNICA.....	66
5.1 Alendronato	66
5.2 Risedronato	69
CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos han sido conocidos por los químicos desde mediados del siglo XIX, la primera síntesis se remonta a 1865 en Alemania. Su conocimiento de las características biológicas se remonta a 30 años. La estructura molecular de los bifosfonatos muestra tres dominios funcionales: el dominio P-C-P se considera el gancho de unión del compuesto al mineral óseo, una cadena lateral R1 es el determinante de la unión de hidroxiapatita y un tercer dominio constituido por la cadena R2 le confiere la potencia de unión al mineral óseo, la de sus acciones celulares y sus características y propiedades farmacológicas. Los bifosfonatos se acumulan particularmente en las zonas de resorción ósea. Cuando los osteoclastos comienzan la resorción de una zona impregnada con bifosfonatos, estos pasan a su interior, e inhiben su actividad y facilitan su apoptosis.

Su utilidad en diversas situaciones clínicas; en este caso la osteoporosis y la osteopenia es de gran importancia para el manejo odontológico debido a que por su capacidad antirresortiva suele ser una contraindicación realizar procedimientos quirúrgicos.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica más frecuente; pero de diagnóstico tardío, ya que es una enfermedad asintomática; cuando se manifiesta, generalmente se encuentra en una etapa avanzada.

En México, se ha descrito una prevalencia de osteoporosis del 17% en mujeres mayores de 50 años. Una de cada 12 mujeres de más de 50 años sufrirá fractura de cadera. El número total de casos de fractura de cadera fue de aproximadamente 21,000 en el año 2005 y se espera que alcance 110,055 casos en el año 2050.

Por lo que es de suma importancia realizar una historia clínica detallada de los medicamentos consumidos para cada uno de los padecimientos que presento o presentan los pacientes, así como orientarlos antes, durante y

después de la administración de bifosfonatos para la prevención de necrosis de tejido duro y blando.

OBJETIVO

Explicar el efecto de los bifosfonatos para el tratamiento de osteopenia y osteoporosis.

CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Los bifosfonatos, antes denominados difosfonatos, fueron sintetizados en el siglo XIX por químicos alemanes, los cuales buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio en sus chimeneas. Se usaron en la industria química desde principios de siglo XX, como agente anticorrosivo y antisarro, por la capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio en varias superficies.¹

En 1960 fue introducido el primer bifosfonato en el mercado con fines terapéuticos. Se observó una gran afinidad de la droga con el tejido óseo, inhibiendo la conversión de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual reducía la velocidad de disolución de los cristales óseos. En 1990 se introducen en el mercado, como una alternativa a las terapias de reemplazo de hormonas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y/o ciertas patologías osteolíticas.²

En la actualidad, se indican para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas; como forma de aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y en osteoporosis inducida por glucocorticoides. También son administrados para el tratamiento de la enfermedad de Paget, en la hipercalcemia tumoral maligna, en metástasis óseas y en lesiones osteolíticas del mieloma múltiple.^{3,4}

En 2003, se establece una correlación entre el consumo de la droga y la aparición de exposiciones óseas en los maxilares, lesión denominada osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (ONMB).^{3, 4} Esta lesión puede manifestarse espontáneamente o ser desencadenada por procedimientos odontológicos. Su incidencia se incrementa ante la presencia de diferentes factores de riesgo, dependiendo también de su vía de

administración. Datos epidemiológicos muestran el incremento significativo del consumo de estos fármacos y en lo que a la odontología refiere, podría crear un aumento importante de casos clínicos de ONMB en los próximos años.⁵

CAPÍTULO 2 BIFOSFONATOS

2.1 Concepto

Los bifosfonatos son derivados no biodegradables de los pirofosfatos, obtenidos mediante la sustitución del oxígeno que une a los dos grupos fosfatos por carbono (P-C-P). Dicha modificación les confiere la capacidad de evitar ser descompuestos por la acción de las fosfatasas alcalinas circulantes y tisulares. *In vivo*, se absorben a los cristales de hidroxiapatita y, de esta forma, evitan su disolución. La estructura molecular de los bifosfonatos muestra tres dominios funcionales bien definidos: el dominio P-C-P se considera el gancho de unión del compuesto al mineral óseo, una cadena lateral R1 es el determinante de la unión de hidroxiapatita y un tercer dominio constituido por la cadena R2 le confiere la potencia de unión al mineral óseo, la de sus acciones celulares y sus características y propiedades farmacológicas (figura1).^{6,7}

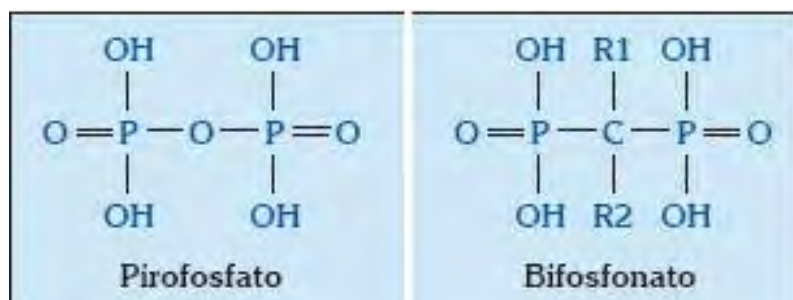


Figura1 Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.

El radical R2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un átomo de nitrógeno grupo amino.⁸

La presencia de nitrógeno en sus moléculas no sólo confiere una mayor actividad antirresortiva, sino que es la responsable de la esofagitis, que puede seguir al empleo de los bifosfonatos. ⁶

2.2 Clasificación

Existen dos tipos de bifosfonatos: los simples, se denominan de primera generación (etidronato y clodronato), y los complejos, con largas cadenas laterales, que se designan de segunda y tercera generación (figura 2).⁶

ACTIVIDAD ANTIRRESORTIVA RELATIVA	
De primera generación	
Etidronato	1
Clodronato	10
De segunda generación	
Tiludronato	10
Pamidronato (nitrogenado)	100
Alendronato (nitrogenado)	1000
De tercera generación	
Risedronato (nitrogenado)	5000
Ibandronato (nitrogenado)	5000
Zoledronato (nitrogenado)	>10000

Tabla 1 Bifosfonatos utilizados en la práctica clínica.

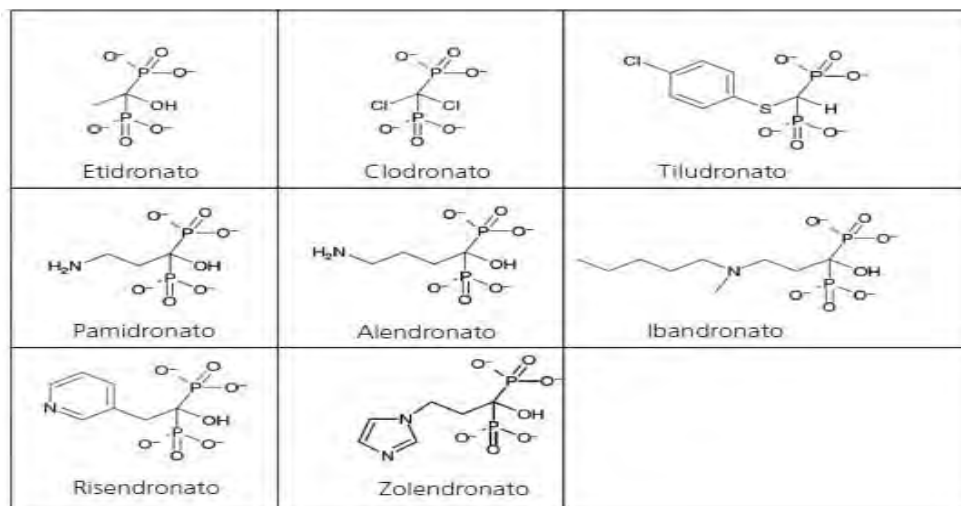


Figura 2 Estructura química de los bifosfonatos utilizados en la práctica clínica.

El etidronato se emplea para la prevención y el tratamiento de osteoporosis y en la enfermedad ósea de Paget. El clodronato sus indicaciones son la hipercalcemia aguda y la enfermedad ósea de Paget. ⁶

El pamidronato es un potente bifosfonato especialmente efectivo en hipercalcemias tumorales, metástasis óseas y enfermedad de Paget. No se utiliza en la osteoporosis por los efectos secundarios causados tras la administración oral. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la ontogénesis imperfecta. ⁶

Posteriormente se introdujeron otros bifosfonatos tanto o más efectivos y menos agresivos por vía oral: alendronato, risedronato e ibandronato. El primero está indicado en la prevención de la osteoporosis, está contraindicado en los casos que se presenta hipercalcemia. El risedronato es un bifosfonato de tercera generación para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, está aprobado para la enfermedad de Paget, para el tratamiento de las hipercalcemias y metástasis óseas tumorales. ⁶

Finalmente, en este grupo de bifosfonatos se encuentra el zoledronato o ácido zoledrónico, que está indicado para el tratamiento de las hipercalcemias y metástasis osteolíticas tumorales. Se emplea también en la enfermedad ósea de Paget, con una efectividad superior al resindronato y una persistencia de acción superior a 24 meses. En mujeres posmenopáusicas, reduce el riesgo relativo de fracturas vertebrales, por lo que se espera una pronta aprobación de la indicación para el tratamiento de osteoporosis. Con esta sustancia a largo plazo, al igual que con pamidronato, se han descrito casos aislados de necrosis mandibular y, en algunos pacientes, fibrilación articular grave, que no se observa con otros bifosfonatos.⁶

2.3 Mecanismo de acción

Tras su entrada en el organismo, los bifosfonatos se depositan en el hueso, dada su gran afinidad con la hidroxiapatita. Se acumulan en las zonas de resorción ósea, cuando los osteoclastos comienzan la resorción de una zona impregnada con bifosfonatos, estos pasan a su interior, e inhiben su actividad y facilitan su apoptosis. Ello da lugar a un efecto antirresortivo, que es de utilidad en diversas situaciones clínicas: osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral y evitar metástasis óseas.⁸

Disminuyen la resorción osteoclastica de hueso por diversos mecanismos: 1) inhibición de la bomba de protones osteoclastica necesario para la disolución de hidroxiapatita, 2) disminución de la formación y la activación de osteoclastos y 3) aumento de la apoptosis de los osteoclastos.¹⁰

La disminución de la resorción osteoclastica de hueso produce un aumento pequeño, pero importante, de la masa ósea de los pacientes osteoporóticos porque los osteoblastos formadores de hueso no se inhiben (figura 3).^{10, 11}

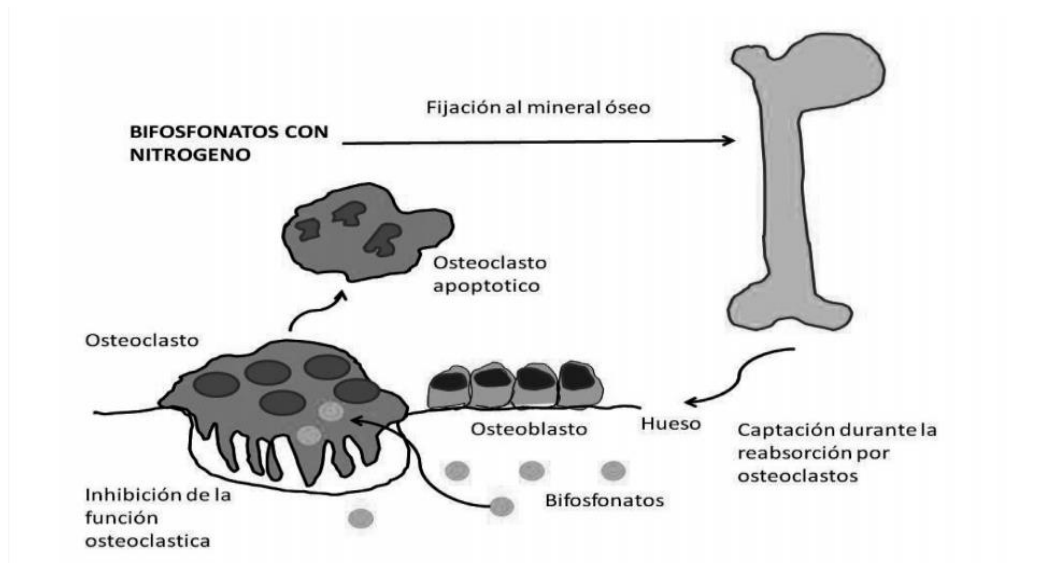


Figura 3 Inhibiciones enzimáticas intracelulares por bifosfonatos.

El mecanismo de acción consiste en la interferencia en procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos, lo que impide la fijación celular a la superficie ósea de resorción, la pérdida de actividad celular del borde festoneado y del ensamblaje citoesquelético. El mecanismo de acción difiere según posean o no nitrógeno en su cadena R2. Los bifosfonatos nitrogenados inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato-sitetas, una enzima que participa en la síntesis del colesterol (figura 4) ¹¹. En la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el farnesilpirofosfato y el geranylgeranylpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab, Rac ligandos de GTP, indispensables para la función de osteoclastos. La inhibición de la prenilación proteica y la disrupción funcional de dichas proteínas reguladoras explica la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de apoptosis. Los bifosfonatos no nitrogenados son incorporados a análogos no hidrolizables de ATP, que adquieren un efecto citotóxico y que llevan al bloqueo de la función del osteoclasto y a su destrucción. ⁶

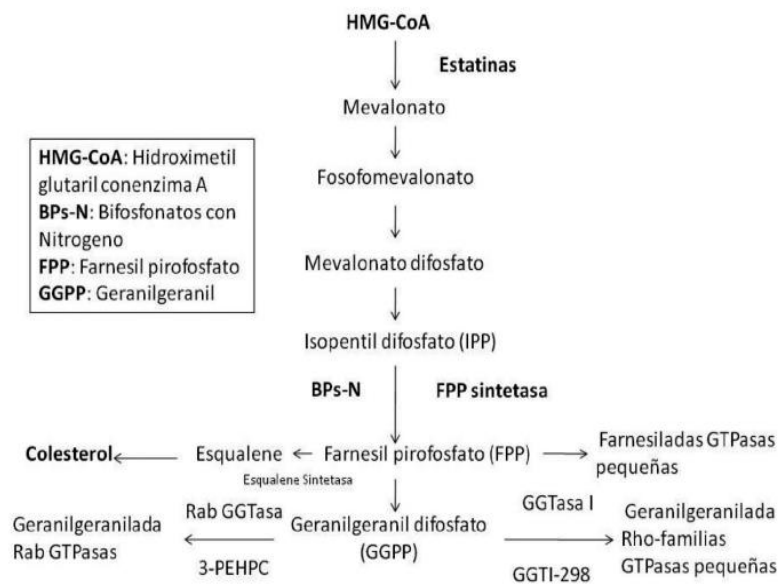


Figura 4 Incorporación de bifosfonato al osteoclasto.

El esqueleto se renueva continuamente bajo la actividad equilibrada de grupos de osteoclastos y osteoblastos que conforman la unidades de remodelación, las cuales, en lugares bien definidos y de dimensiones microscópicas, primero destruyen (osteoclastos) y después forman (osteoblastos) pequeñas porciones de hueso. Cuando el número de unidades aumenta, el hueso se renueva más de prisa (estado de “alto recambio”). A partir de la edad media de la vida, en cada unidad se establece un pequeño desequilibrio a favor de la resorción ósea, responsable de la pérdida de masa ósea que tiene lugar con la edad. Si en ésta situación aumenta el número de unidades, las pérdidas se aceleran. Este hecho constituye la base de la osteoporosis; por ello, su tratamiento consiste en disminuir el número de unidades activas, es decir, el recambio. Puesto que lo que pone en marcha las unidades de remodelación es la activación de los osteoclastos y, por lo tanto, la resorción, el tratamiento de la osteoporosis consiste en administrar fármacos que inhiban los osteoclastos: son

antirresortivos. Ello conlleva una disminución del número de unidades de remodelación que deben verse como unidades de pérdida ósea.⁸

La disminución del número de unidades de remodelación que determinan los fármacos antirresortivos modifica tanto masa ósea como la tasa de fracturas. La masa ósea inicialmente aumenta porque, dado que cada unidad de remodelación activa supone la existencia de un espacio carente de hueso (el destruido por los osteoclastos y aun no repuesto por los osteoblastos); al disminuir el número de unidades, desaparece una gran parte de esos espacios carentes de hueso. Pero este aumento de masa es transitorio, debido a que la disminución del número de unidades de remodelación no se prolonga más de 1 o 2 años. Una vez estabilizado el número de unidades, la masa ósea puede evolucionar de tres formas. Si se mantiene el balance negativo de las unidades, se reanudan las pérdidas (si bien, ya que el número de unidades ha disminuido, la velocidad de pérdida de masa ósea será menor que antes del tratamiento). Si el balance negativo desaparece, la masa ósea se mantiene. Finalmente, es incluso posible que la masa ósea aumente ligeramente, lo que puede deberse a que el balance se haga positivo, o a que el hueso, por renovarse muy despacio, se hipermineralice. Las fracturas disminuyen, en relación con el efecto favorable sobre la masa ósea.⁸

2.4 Características farmacológicas

Los bifosfonatos se absorben por vía oral con extrema dificultad, y su biodisponibilidad es del 1-3%. Por ésta razón se recomienda su administración en ayunas, entre 30 y 60 min antes del desayuno o en otros casos 2 horas desde la ingesta anterior. Algunos se administran por vía intravenosa. Se unen a proteínas plasmáticas en un 60-70%.^{8, 10}

Tras su entrada en el organismo, los bifosfonatos son rápidamente aclarados de la sangre. Aproximadamente un 50% se elimina por el riñón, haciéndolo sin modificarse, ya que son muy resistentes a la hidrólisis. El otro 50% se deposita en el hueso y, si la dosis administrada ha sido adecuada, el fármaco puede mantenerse en él a concentraciones antirresortivas el tiempo suficiente para que su administración pueda efectuarse de forma intermitente. En la actualidad se utilizan formas de administración oral semanal (alendronato, risedronato) y mensual (ibandronato). Están mostrando resultados alentadores a la administración intravenosa en periodos más prolongados (trimestral con el ibandronato, anual con el zoledronato).^{8, 10}

Por otro lado, parte del fármaco que se va liberando del hueso durante el proceso de remodelación ósea puede ser captado de nuevo por la hidroxiapatita, dando lugar a un proceso de recirculación del mismo, en virtud del cual su semivida del tejido esquelético es de años. La trascendencia de ésta fracción de los bifosfonatos que recircula entre el microambiente del hueso y la hidroxiapatita del tejido óseo no está bien establecida.⁸

2.5 Reacciones adversas

Algunos bifosfonatos (fundamentalmente el etidronato) a dosis altas pueden inhibir la mineralización ósea, provocando un estadio osteomalacico. En ocasiones, sobre todo tras su administración intravenosa, el paciente puede presentar una “reacción de fase aguda”, similar a la que tiene lugar en las inflamaciones, con fiebre y malestar general. La administración intravenosa, si se efectúa demasiado deprisa, puede también producir hipocalcemia. Fundamentalmente con bifosfonatos intravenosos, y casi exclusivamente en pacientes con procesos malignos, se ha descrito una osteonecrosis mandibular, cuya naturaleza aún está en estudio.⁸

2.6 Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de la osteoporosis, de los diversos fármacos de que se dispone en la actualidad, el alendronato y el risedronato son los más completos, ya que disminuyen tanto la incidencia de fracturas vertebrales como la de fracturas no vertebrales, incluida la de la cadera. El etidronato no disminuye las fracturas no vertebrales.^{6, 8}

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, los bifosfonatos deben administrarse en general a dosis más altas (es excepción el zoledronato), y pueden utilizarse la vía oral o la intravenosa.^{6, 8}

También son muy útiles los bifosfonatos en la hipercalcemia de las enfermedades malignas. El zoledronato ha desplazado al pamidronato, bifosfonato de elección en esta situación hasta ahora.⁸

Los bifosfonatos son fármacos de elección en el tratamiento de las metástasis óseas, principalmente las debidas al carcinoma de mama, y, en segundo lugar, de próstata. Frenan su crecimiento, y además, disminuyen el dolor y la fragilidad ósea.⁸

CAPÍTULO 3 TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en láminas de matriz osteoide calcificada. La disposición de éstas láminas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas. Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral.¹²

El tejido óseo proporciona al esqueleto la fortaleza necesaria para cumplir con su principal función, la de ser un órgano de sostén. La segunda función importante del tejido óseo es representar un notable eslabón en la homeostasis del calcio, dado que los huesos del esqueleto contienen más del 99% del calcio del organismo.¹³

3.1 Organización del tejido óseo

El tejido óseo esponjoso o hueso trabecular está compuesto por finos listones u hojas, las trabéculas, que se encuentran en distintas direcciones y forman un retículo esponjoso, cuyos espacios huecos intercomunicantes están ocupados por la medula ósea. Por el contrario, el tejido óseo compacto o hueso cortical forma una masa compacta sin espacios visibles.¹³

Casi todos los huesos se componen de tejido óseo cortical y trabecular, aunque en cantidad y distribución muy variables de ambos tipos. En los huesos largos, por ejemplo el humero o la tibia, la diáfisis se compone de tejido óseo compacto. Por el contrario, los extremos de los huesos largos o epífisis se componen casi con exclusividad de tejido óseo esponjoso, que solo en la parte más externa, se transforma en una fina capa de tejido óseo compacto. El espacio medular de la diáfisis se comunica con los espacios de la sustancia esponjosa de las epífisis.¹³

Los huesos están rodeados por una capa de tejido conectivo denso, el periostio. Una delgada capa interior de tejido conectivo rico en células, el endostio, recubre el espacio medular y los espacios de la sustancia esponjosa (figura 5).^{13, 14}

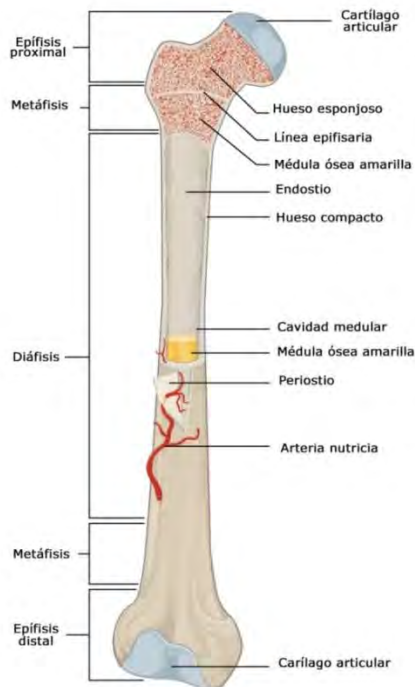


Figura 5 Estructura del hueso.

3.1.1 Características histológicas

El hueso compacto está compuesto en su mayor parte por sustancia intercelular, la matriz ósea, que forma capas o laminas. Las células óseas u osteocitos se ubican en pequeños espacios alargados, las lagunas, en láminas. Los osteocitos poseen numerosas prolongaciones finas que pasan a canales estrechos, los canalículos. Estos desembocan perpendicularmente en las lagunas y se anastomosan con los canalículos de las lagunas vecinas y con canales ricos en vasos de tejido óseo. De este modo, los osteocitos

pueden intercambiar sustancias por difusión a través de la escasa cantidad de líquido tisular que rodea las prolongaciones en los canalículos.¹³

En el hueso compacto, las láminas están dispuestas, en su mayor parte, en forma concéntrica alrededor de canales longitudinales del hueso denominadas conductos de Havers, por lo que se forman los sistemas de Havers u osteonas corticales.¹³

Las láminas se componen, de fibras de colágeno que transcurren en paralelo en cada lámina, pero con diferente dirección de fibras para láminas vecinas. Además de los sistemas de Havers se encuentran zonas irregulares de tejido óseo laminar, denominadas laminas intersticiales, que son restos de osteonas degradadas. Por debajo del periostio y el endostio, respectivamente, se encuentra una delgada capa de láminas, las láminas basales externa e interna que transcurren paralelas a la superficie externa e interna de la diáfisis.¹³

Otros sistemas de canales conductores de vasos, los conductos de Volkmann, comunican los conductos de Havers entre sí y con las superficies externa e interna del hueso. Los conductos de Volkmann atraviesan el tejido óseo en sentido casi transversal y no están rodeados de láminas ordenadas en forma concéntrica. Por medio de los conductos de Volkmann los vasos de los conductos de Havers se comunican con los vasos del periostio y del endostio, respectivamente (figura 6).^{13, 15}

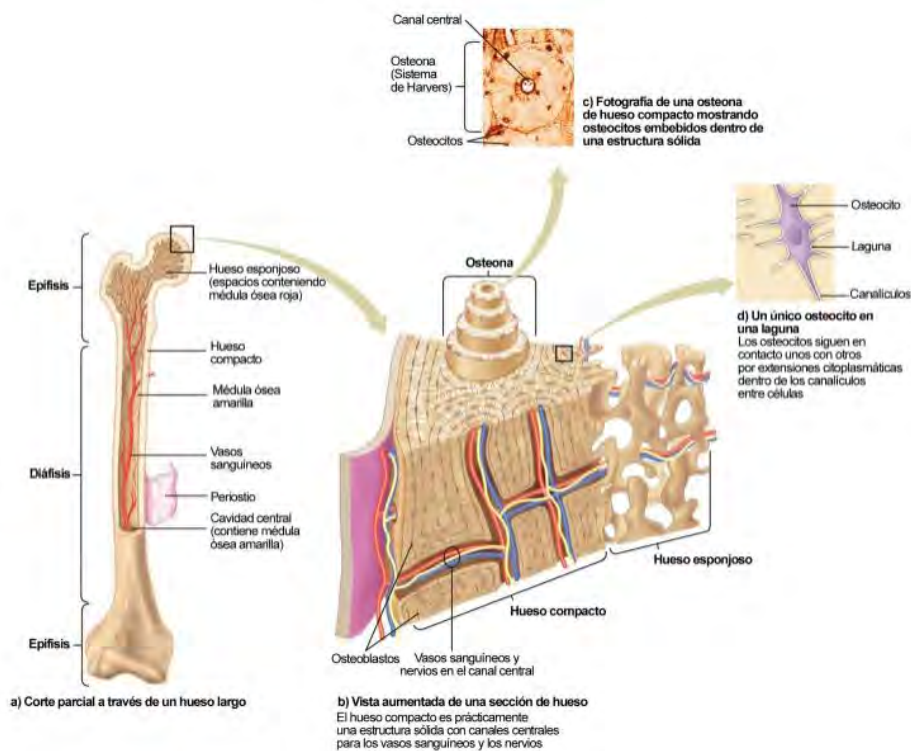


Figura 6 Composición del hueso.

El tejido óseo trabecular también está compuesto por láminas, pero no se observan conductos de Havers ni de Volkmann, ni vasos sanguíneos. El elemento básico estructural del tejido óseo trabecular es la osteona trabecular, que tiene la forma de un disco plano. El disco está formado por alrededor de 20 láminas de transcurso paralelo a la superficie del disco. En el tejido óseo que soporta pesos en condiciones normales, por ejemplo las vértebras, las trabéculas son más gruesas en la dirección de la carga, y las columnas verticales que así se forman son muy resistentes contra la compresión. Por el contrario, ceden con mayor facilidad a las fuerzas de torsión, lo que se contrapone a la acción de trabéculas horizontales más delgadas. Las trabéculas más delgadas están compuestas por una única osteona trabecular, con ambas superficies ubicadas hacia el espacio medular recubiertas por endostio, mientras que las trabéculas gruesas se componen

de varias osteonas trabeculares con líneas de cemento intermedias (figura 6).^{13, 15}

La nutrición de los osteocitos del tejido óseo trabecular se produce por difusión desde la superficie cubierta por endostio a través de los canalículos comunicantes.¹³

Durante el periodo de crecimiento del hueso, el periostio se compone de una capa externa y una interna.¹³

La capa interna d tejido conectivo laxo vascularizado, en el que se localizan células formadoras de hueso u osteoblastos en contacto directo con el hueso, y sus precursores, las células osteoprogenitoras, inactivas desde el punto de vista osteogénico, que por su histología se asemejan a las células de tejido conectivo. La capa interna del periostio posee, entonces, potencial osteogénico (formar hueso). Después de finalizado el periodo de crecimiento, los osteoblastos se transforman en este tipo de células de recubrimiento óseo sin actividad osteogénica, que forman una capa plana sobre la superficie ósea. La porción profunda del periostio mantiene el potencial osteogénico. En caso de fractura ósea, las células osteoprogenitoras se diferencian a osteoblastos que forman nuevo tejido óseo durante la reparación de la fractura.¹³

La capa externa de periostio se compone de tejido conectivo denso. Contiene escasos vasos sanguíneos de mayor tamaño, que se ramifican hacia los conductos de Volkmann. Haces de fibras de colágeno pasan, además, desde la capa externa hacia la parte interna del hueso. Estas fibras de Sharpey se anclan al periostio del hueso subyacente.¹³

El endostio es mucho más fino que el periostio y se compone de una única capa de células planas de recubrimiento óseo, que cubren la superficie del hueso sobre las trabéculas esponjosas y el espacio medular, además de los conductos de Havers y de Volkmann. También hay células osteoprogenitoras relacionadas con el endostio y en las zonas con formación de tejido ósea aparecen osteoblastos. ¹³

3.2 Matriz orgánica ósea

La matriz orgánica o sustancia osteoide representa un tercio del peso óseo. Está formada fundamentalmente por proteínas, entre las que destaca el colágeno (90%).¹²

Componente inorgánico. 65%

Los componentes inorgánicos están compuestos en su mayor parte por depósitos de fosfato de calcio cristalino. Los cristales son casi idénticos a los del mineral hidroxiapatita, con fórmula general $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.^{13,18}

Además del fosfato de calcio, el mineral de los huesos contiene numerosos iones diferentes, entre ellos el magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato.¹³

Componente orgánico. 35%

El componente orgánico que predomina en el hueso es el colágeno tipo I.¹⁸

La dureza y resistencia a la compresión del tejido óseo se deben al contenido de sales inorgánicas, mientras que sus propiedades elásticas y resistencia a la tracción dependen del colágeno. ¹³

3.3 Células óseas

En el hueso coexisten varios tipos de células. Las células óseas se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma de tejido conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (figura 7).^{12,18}

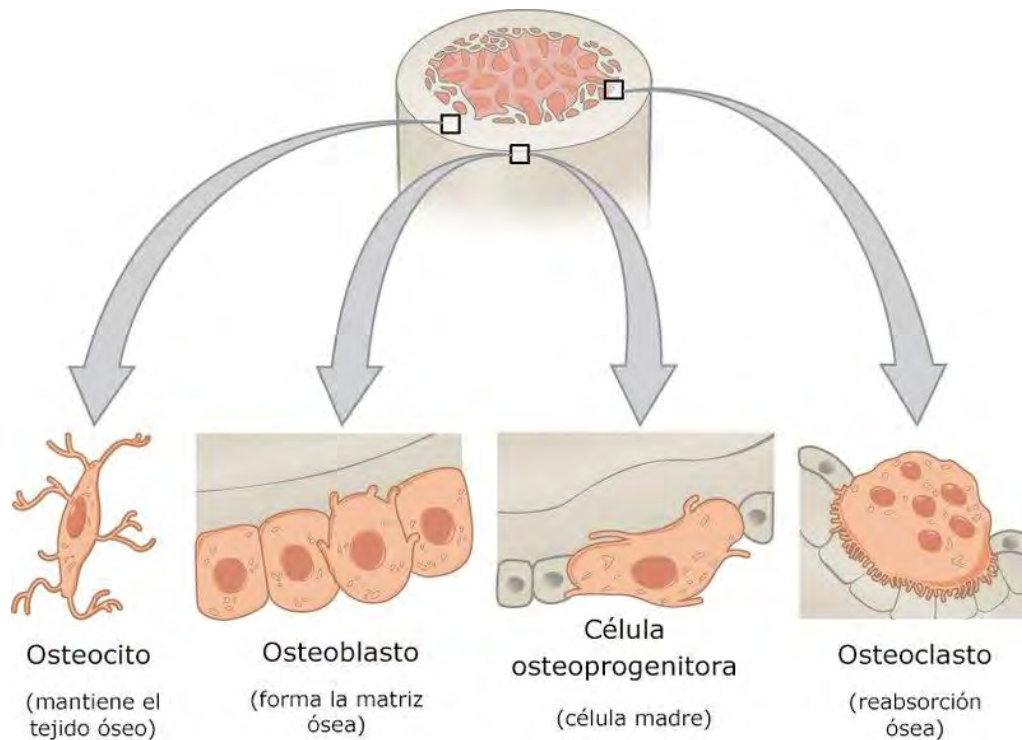


Figura 7 Representación de las principales células que forman el tejido óseo.

3.3.1 Células osteoprogenitoras

Durante la formación del hueso las células osteoprogenitoras se dividen y desarrollan a células formadoras de hueso u osteoblastos. Esto ocurre sobre todo durante la vida fetal y la etapa del crecimiento, pero en la edad adulta se puede observar en relación con la curación de fracturas (figura 8).^{13, 17}



Figura 8 Célula osteoprogenitora.

3.3.2 Osteoblasto

Actualmente, se sabe que: 1.- sintetizan las proteínas colágenas, 2.- dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, 3.- contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina, 4.- median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas y 5.- sintetizan factores de crecimiento. Permanecen a lo largo de la superficie endóstica, constituyendo con el endostio una capa protectora de la superficie ósea, que juega un papel importante en la activación del remodelado óseo (figura 9).^{12, 17}

También fabrican y liberan otras macromoléculas como:

- Osteocalcina, una molécula de señalización responsable de la mineralización del hueso.
- Osteonectina, una glicoproteína que colabora en la unión de los cristales de hidroxapatita de calcio con colágeno.
- Osteopontina, que colabora en la formación de la zona de sellado de los osteoclastos.
- Sialoproteína ósea, que ayuda a los osteoblastos a adherirse a la matriz ósea.

- Osteoprotegerina (OPG) una glicoproteína que puede unirse al RANKL e interferir así en la formación de osteoclastos.

También secretan un factor estimulante de osteoclastos, que los activa para que reabsorban el hueso, y enzimas responsables de la eliminación del osteoide para que los osteoclastos puedan entrar en contacto con la superficie ósea mineralizada.¹⁸



Figura 9 Osteoblasto.

3.3.3 Osteocito

Una vez mineralizada la matriz, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro, transformándose en osteocitos. Son las células más abundantes del hueso. Participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, pero se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción. Los osteocitos constituyen el estadio final desde la línea osteoblástica y son incapaces de renovarse (figura 10).^{12, 17}

En respuesta a las concentraciones bajas de calcio en el líquido extracelular de sus lagunas, los osteocitos secretan esclerostina, una hormona paracrina

que inhibe la formación de hueso y estimula la reabsorción ósea, aumentando así las concentraciones de calcio.¹⁸



Figura 10 Osteocito.

3.3.5 Osteoclastos

Los osteoclastos son responsables de la reabsorción ósea, y es muy probable que una vez que terminan de realizar este proceso se sometan a apoptosis (figura 11).^{17, 18}

Los osteoclastos ocupan unas depresiones poco profundas de la superficie del hueso llamadas lagunas de Howship (bahías de resorción), que identifican regiones de reabsorción. Un osteoclasto activo en la reabsorción ósea puede subdividirse en cuatro regiones morfológicamente reconocibles:

- 1.- La zona basal, que se encuentra más alejada de la laguna de Howship.
- 2.- El borde en cepillo es la parte de la célula que participa directamente en la reabsorción ósea. Sus prolongaciones digitiformes son activas y dinámicas, cambian de configuración continuamente cuando se proyectan en el comportamiento de reabsorción, que se conoce como compartimiento subosteoclástico. El aspecto citoplasmático del plásmela del borde de cepillo muestra una capa parecida a cerdas, con espacios regulares, que aumenta el grosor de la membrana plasmática de esta región. A medida que la

reabsorción progresa y el compartimento subosteoclástico aumenta de tamaño, se convierte en lo que se conoce como laguna de Howship.

3.- La zona clara es la región de la célula que rodea inmediatamente la periferia del borde de cepillo. No tiene orgánulos, pero contiene muchos filamentos de actina que forman un anillo de actina y parece que ayudan a las integrinas de plásmela de la zona clara a mantener el contacto con la periferia ósea de la laguna de Howship.

4.- La zona vesicular del osteoclasto se compone de numerosas vesículas endocíticas y exocíticas que transportan enzimas lisosomales y metaloproteínas dentro de su compartimento subosteoclástico y los productos de la degradación ósea dentro de la célula. La zona vesicular esta entre la zona basal y el borde de cepillo.¹⁸



Figura 11 Osteoclasto.

3.4 Estructura ósea

Los huesos se clasifican según su forma (figura 12)¹⁹:

- Los huesos largos tienen un eje situado entre dos cabezas (la tibia)
- Los huesos cortos tienen más o menos la misma anchura y longitud (huesos carpianos de la muñeca)
- Los hueso planos son planos, delgados y con forma de placa (huesos que forman la caja del cerebro del cráneo)

- Los huesos irregulares tienen una forma irregular que no encaja en las otras clases (esfenoides y etmoides dentro del cráneo)
- Los huesos sesamoideos se desarrollan dentro de los tendones, aumentando la ventaja mecánica para el musculo a través de una articulación (rotula).¹⁸

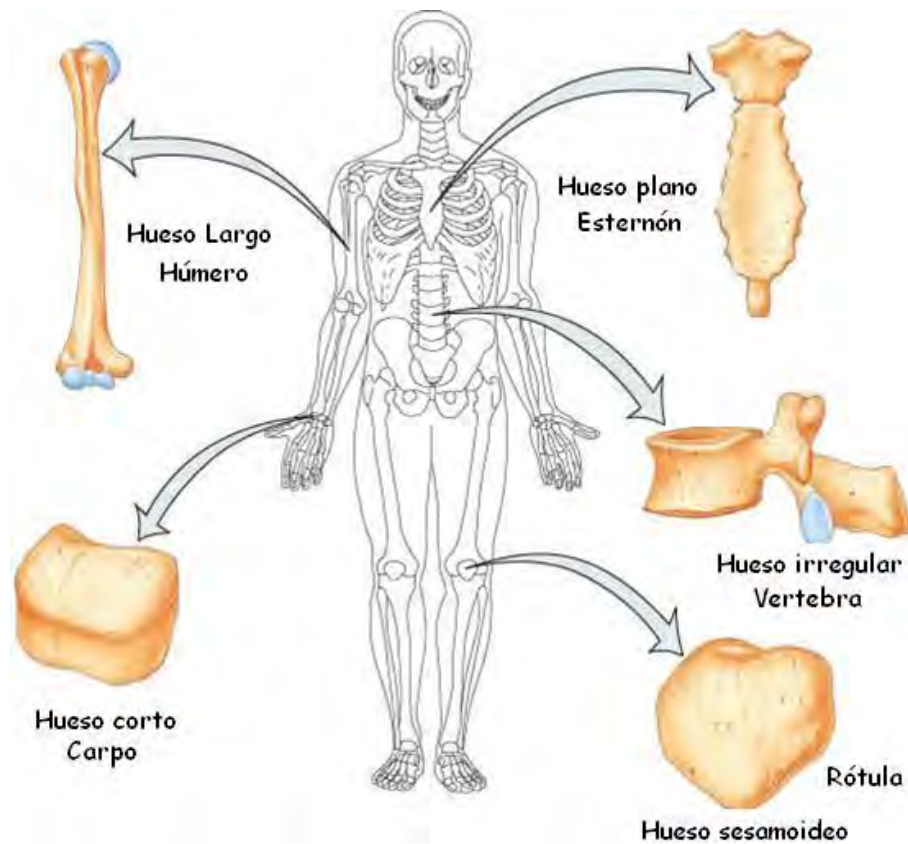


Figura 12 Tipos de hueso.

Tipo de Hueso		Ubicación del Tejido Óseo compacto	Ubicación del Tejido Óseo esponjoso
Corto	Plano	Se dispone en la periferia del hueso, en láminas paralelas a la superficie de cada una de las caras	Ocupa el interior del hueso
		Forma dos tablas, una en cada cara del hueso	Ocupa el espacio central, comprendiendo entre las dos tablas de hueso compacto. Se le denomina diploe.
Largo	Epífisis (extremo)	La epífisis es similar a un hueso corto. El tejido compacto se dispone en la superficie de la epífisis.	Ocupa el interior de la epífisis
	Diáfisis (cuerpo)	Reviste la superficie extrema de la diáfisis y delimita el canal medular, ubicado en el centro. Entre ambas capas se ubican los sistemas de Havers.	Entre los sistemas de Havers

Tabla 2 Ubicación del tejido óseo compacto y esponjoso de acuerdo al tipo de hueso.

3.5 Tipos de osificación ósea

La osificación implica formación de tejido óseo y siempre tiene lugar por síntesis y secreción de matriz ósea orgánica por los osteoblastos, que al poco tiempo es mineralizado. El sitio del hueso donde se inicia la osificación se denomina núcleo óseo o centro de osificación. La mayoría de los huesos se osifica desde varios centros de osificación que se originan en distintos momentos. El primer punto de osificación se denomina centro de osificación primario, los posteriores son centros de osificación secundarios. La osificación se puede originar en varios puntos que se fusionan rápidamente para formar un centro primario. La mayor parte del hueso se desarrolla a partir del centro primario. ¹³

3.5.1 Osificación intramembranosa

Este proceso ocurre en tejido mesenquimatoso muy vascularizado, cuyas células entran en contacto entre sí a través de prolongaciones largas.¹⁸

Las células mesenquimatosas se diferencian en osteoblastos que secretan matriz ósea y forman una red de espículas y trabéculas, cuyas superficies pueblan estas células. Esta región de ontogénesis inicial se conoce como el centro primario de osificación (figura 13).¹⁸

Después de formarse el osteoide, sigue con rapidez la calcificación y los osteoblastos atrapados en sus matrices se constituyen en osteocitos. Las prolongaciones de estos osteocitos también que rodean por el hueso en formación y establecen un sistema de canalículos. La actividad mitótica continua de células mesenquimatosas proporciona un abastecimiento de células osteoprogenitoras no diferenciadas, que forman osteoblastos.¹⁸

A medida que se establece la red de trabéculas similares a una esponja, el tejido conjuntivo vascular en sus intersticios se transforma en medula ósea.

¹⁸

Las regiones de los tejidos mesenquimatosos que permanecen sin calcificar se diferencian en el periostio y endostio del hueso en desarrollo. La mayor parte de los huesos planos se desarrollan mediante la formación intramembranosa de hueso.¹⁸

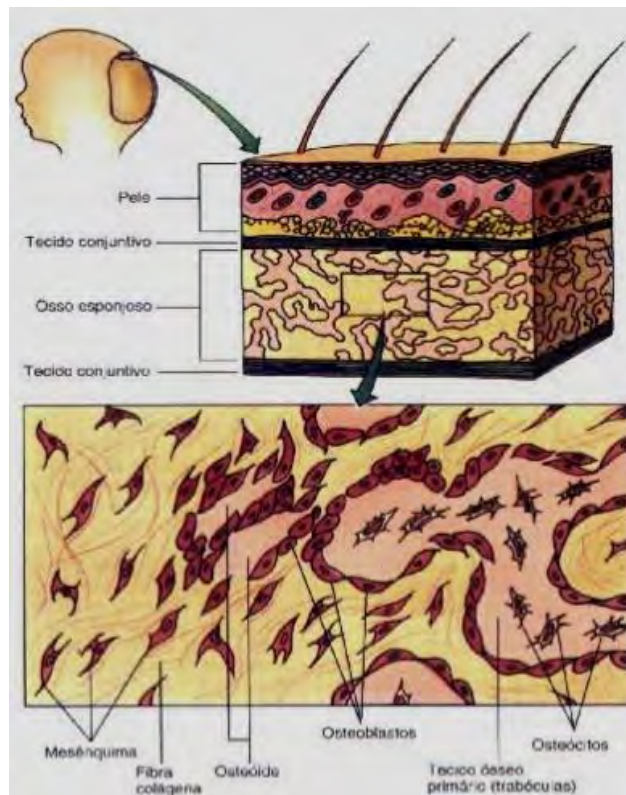


Figura 13 Formación intramembranosa de hueso.

3.5.2 Osificación endocondral

Este tipo de formación ósea ocurre en varias fases, las principales son: 1) formación de un modelo miniatura de cartílago hialino; 2) crecimiento continuo del modelo que sirve como andamio estructural para el desarrollo del hueso, y 3) resorción final y sustitución por hueso (figura 14).¹⁸

La mayor parte de los huesos largos y cortos del cuerpo se desarrolla por formación endocondral.¹⁸

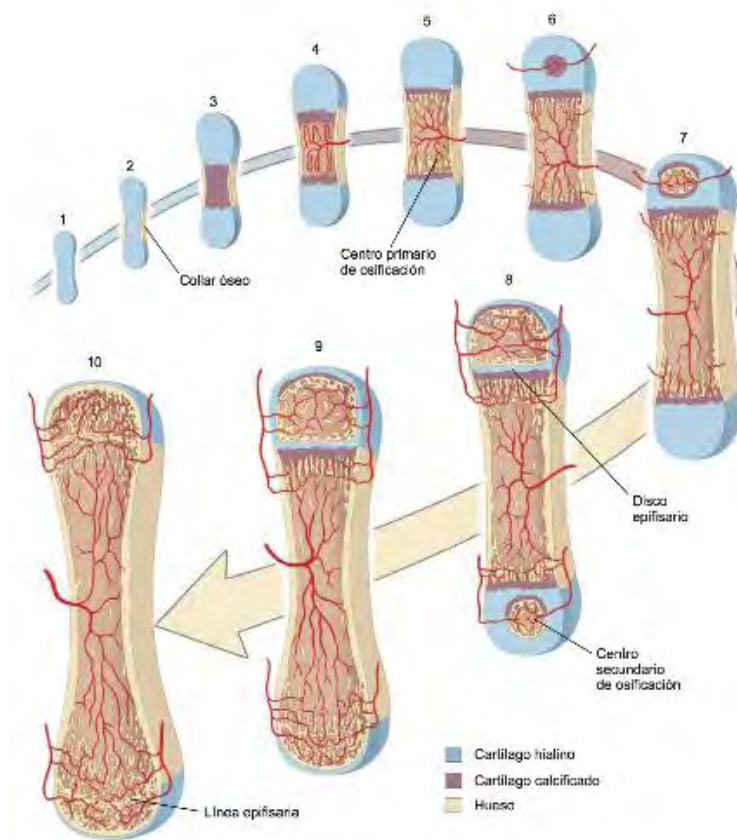


Figura 14 Formación endocondral de hueso.

3.6 Remodelado óseo

Dentro de los osteoclastos, la enzima anhidrasa carbónica cataliza la formación intercelular de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico se disocia dentro de las células en iones H^+ e iones bicarbonato, HCO_3^- . Los iones bicarbonato, acompañados de iones Na^+ cruzan el plasmalema y entran en capilares vecinos.¹⁸

Las bombas de protones en el plasmalema del borde en cepillo de los osteoclastos transportan activamente iones H^+ al compartimiento

subosteoclastico y reducen el pH del microambiente (los iones Cl^- siguen en forma pasiva).¹⁸

El componente inorgánico de la matriz se disuelve a medida que se acidifica el ambiente; los minerales liberados pasan al citoplasma del osteoclasto para transportarse a los capilares cercanos.¹⁸

Los osteoclastos secretan hidrolasa lisosómica y metaloproteínas, como colagenasa y gelatinasa, hacia el compartimiento subosteoclástico para degradar los componentes orgánicos de la matriz ósea descalcificada. Los osteoclastos endocitan los productos de la degradación y se descomponen de manera adicional en aminoácidos, monosacáridos, que luego se liberan hacia capilares cercanos.¹⁸

El remodelamiento se lleva a cabo por muchísimas “unidades de remodelamiento óseo” individuales e independientes en todo el esqueleto; tiene lugar en las superficies óseas, alrededor de 90% de las cuales normalmente es inactivo, cubiertas por una capa delgada de células de recubrimiento. En reacción a señales físicas o bioquímicas, el reclutamiento de células precursoras de la médula ósea a un sitio en la superficie del hueso da por resultado su fusión a los osteoclastos multinucleados característicos que reabsorben, o hacen una cavidad en el hueso (figura 15).^{21,22}

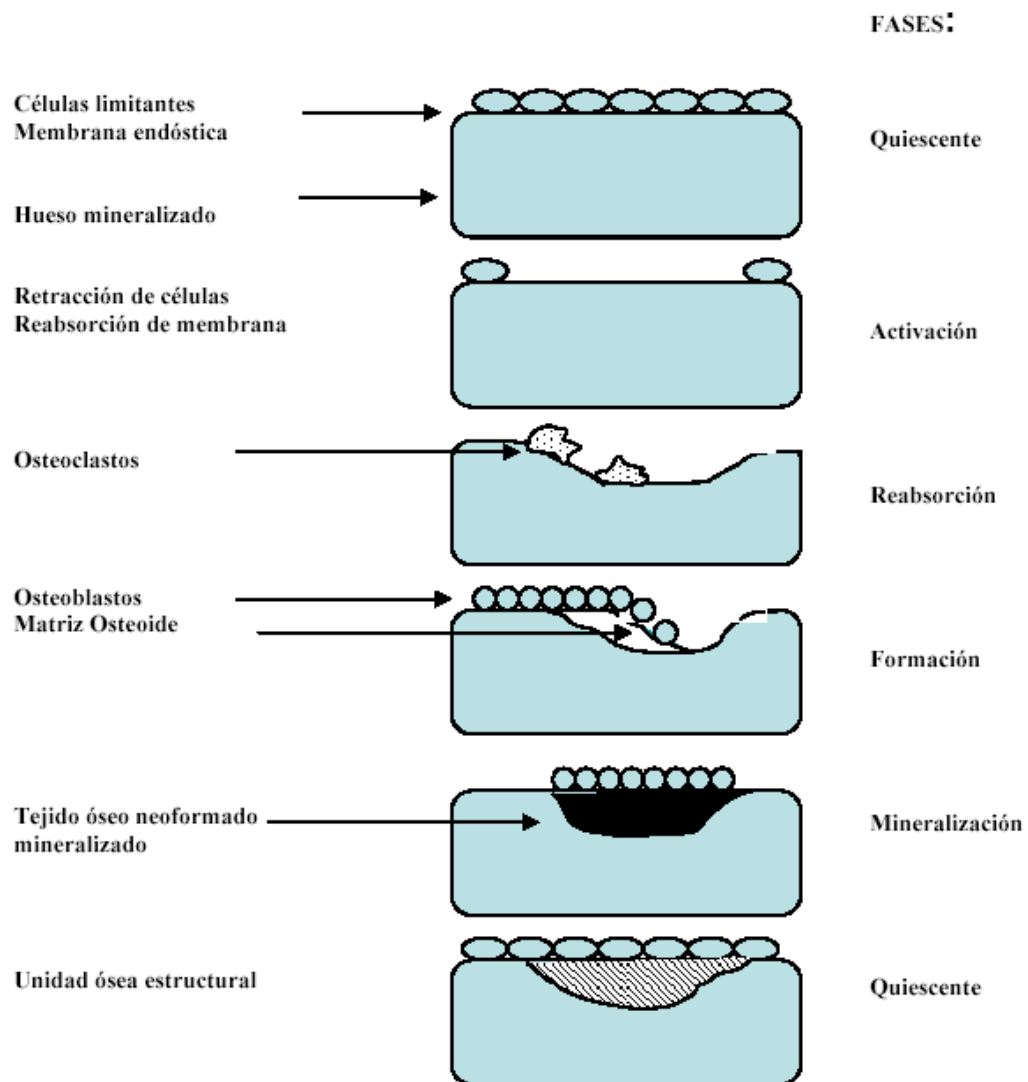


Figura 15 Fases del remodelado óseo.

En el hueso cortical, la resorción crea túneles dentro de los conductos de Havers, en tanto la resorción trabecular crea áreas festoneadas en la superficie ósea, llamadas lagunas de Howship. La terminación de la fase de resorción va seguida por ingreso de preosteoblastos derivados del estroma de la medula ósea hacia la base de la cavidad de resorción. Esas células empiezan a remplazar el hueso reabsorbido al elaborar nuevos componentes

de matriz ósea, como colágena y otras proteínas. Una vez que el osteoide recién formado alcanza un grosor mínimo empieza la mineralización.^{22, 23}

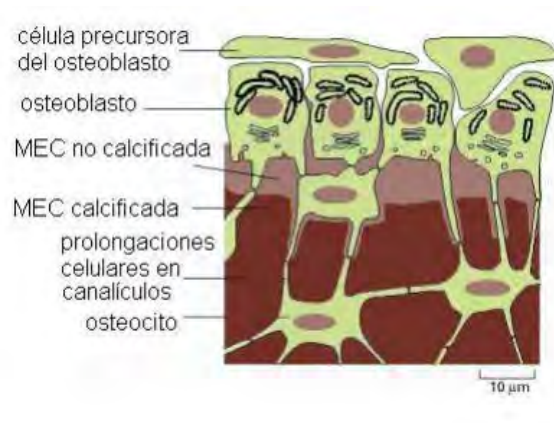


Figura 16 Formación del tejido óseo.

3.7 Mecanismo de regulación homeostática. Nivel de concentración de calcio

La Paratohormona (PTH) se libera de las células principales de la glándula paratiroidea cuando las concentraciones sanguíneas de calcio caen por debajo de aproximadamente 8,8 mg/dl (en adultos). Actúa de forma indirecta mediante la unión a receptores de PTH en los osteoblastos, que responden liberando diferentes factores para reclutar y activar a los osteoclastos para que reabsorban hueso, lo que aumenta los valores de calcio en la sangre.¹⁸

La calcitonina, liberada por células C (células para foliculares) de la glándula tiroidea, tiene un efecto contrario. Cuando las concentraciones sanguíneas de calcio están por encima de 10,5 mg/dl (en adultos), se libera calcitonina, que se une directamente a los receptores de calcitonina en los osteoclastos y hace que se sometan a la apoptosis, lo que disminuye los valores de calcio en la sangre.¹⁸

CAPÍTULO 4 UTILIDAD CLÍNICA

4.1 Osteoporosis

Es un padecimiento que consta de masa ósea baja y alteración de la microestructura (figura 17), que origina fracturas por traumatismos mínimos. Los sitios característicos de fractura comprenden cuerpos vertebrales, parte distal del radio y porción proximal del fémur, pero los individuos con osteoporosis presentan fragilidad esquelética generalizada, y son también frecuentes las fracturas en otros sitios, como las costillas y huesos largos (figura 18).^{22, 24}



Figura 17 Representación de disminución de masa ósea.



Figura 18 Sitios característicos de fracturas óseas.

Cuando la masa ósea del adulto alcanza su valor máximo aproximadamente a los 35 años, la tasa de síntesis de reabsorción ósea es equivalente. Este equilibrio normal entre la síntesis y reabsorción ósea mantiene constante la masa esquelética. A partir de los 40 años se observa una lenta reducción de la densidad de masa ósea en ambos sexos (aproximadamente 0,3-0,5% al año).²⁵

4.1.1 Clasificación

4.1.1.1 Osteoporosis primarias

Constituye el grupo más amplio e incluye los casos de osteoporosis en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente.²⁵

- Osteoporosis idiopática juvenil y osteoporosis del adulto joven.

La osteoporosis 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.²⁵

La osteoporosis 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.²⁵

- 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). Se observa disminución de la actividad de PTH para compensar el aumento de la reabsorción ósea.²⁵

- 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.²⁵

	Tipo I. Posmenopáusica	Tipo II. Senil
Edad	51 - 75 años.	> 70 años.
Relación mujer/varón	6/1.	2/1.
Pérdida de hueso	Trabecular.	Trabecular y cortical.
Velocidad de la pérdida	Acelerada.	No acelerada.
Tipo de fracturas	Vertebrales.	Vertebrales y de cadera.
Función paratiroidea	Disminuida.	Aumentada.
Absorción de calcio	Disminuida.	Disminuida.
Síntesis de vitamina D	Disminuida.	Disminuida.
Causa principal	Menopausia: ↓ de estrógenos + factores predisponentes.	Factores relacionados con la edad.

Tabla 3 Osteoporosis primaria. ²⁸

4.1.1.2 Osteoporosis secundarias

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de osteoporosis que son una consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. ²⁵

Desordenes genéticos	Desordenes endocrinos	Enfermedades autoinmunes y reumáticas
Fibrosis quística	Acromegalia	Lupus eritematosos sistémico
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	Insuficiencia adrenal	Artritis reumatoide
Enfermedad de Gauher	Síndrome de Cushing	Espondilitis anquilosante
Hemocromatosis	Diabetes mellitus tipo I	Misceláneas
Hipercalcemia idiopática	Hiperparatiroidismo	Alcoholismo
Homocistinuria	Tirotoxicosis	Tabaquismo
Hipercalciuria idiopática	Enfermedades gastrointestinales	Alto consumo de café
Síndrome de Marfan	Gastrectomía	Poca actividad física
Ontogénesis imperfecta	Enfermedad inflamatoria intestinal	Amiloidosis
Porfiria	Malabsorción	Acidosis metabólica crónica
Estados de hipogonadismo	Enfermedad celiaca	Falla cardíaca congestiva
Insensibilidad a los andrógenos	Cirrosis biliar primaria	Enfisema
Anorexia nerviosa	Desordenes hematológicos	Depresión
Amenorrea de la atleta	Hemofilias	Enfermedad renal terminal
Hiperprolactinemia	Leucemias y linfomas	Escoliosis idiopática
Panhipopituitarismo	Talasemia	Inmovilización
Falla ovárica prematura	Anemia falciforme	Esclerosis múltiple
Síndrome de Turner	Mastocitosis sistémica	Distrofia muscular
Síndrome de Klinefelter	Mieloma múltiple	Sarcoidosis
	Deficiencias nutricionales	Enfermedad ósea postransplante
	Calcio	
	Vitamina D	

Tabla 4 Enfermedades que causan o contribuyen a osteoporosis secundaria.

4.1.2 Epidemiología

La osteoporosis es la enfermedad metabólica más frecuente; sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones.²⁵

En estudios epidemiológicos que usan la medición de Densidad de Masa Ósea (DMO), las tasas de incidencia de osteoporosis publicadas en el mundo son variables dependiendo de la etnia, país y región geográfica. En la población general de Estados Unidos se estima que alrededor de 20 millones de personas presentan osteoporosis y está relacionada con 1.3 millones de fracturas.²⁷

Representa la enfermedad metabólica ósea más frecuente y constituye un problema de salud pública en el mundo. Su importancia clínica radica en las fracturas y consecuencias médicas, sociales y económicas asociadas que ocasionan un gran impacto en la calidad de vida e independencia funcional de hombres y mujeres. (National Osteoporosis Foundation 2008; SING 2003, Hervas A. 2006).²⁸

En Estados Unidos, Europa y Japón, la osteoporosis afecta a más de 75 millones de personas y está relacionada con 8.9 millones de fracturas al año a nivel mundial, de las cuales 4.5 millones ocurren en América Latina y Europa (World Health Organization 2007). Se estima que, según cifras obtenidas de diferentes estudios internacionales, afecta del 2 al 6% de las mujeres mayores de 50 años, estas cifras aumentan con la edad llegando del 25 al 50% en las mayores de 80 años. En España se tiene reportado que afecta a un 35% de las mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52 % en las mayores de 70 años. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene una fractura vertebral, lo que afecta su calidad de vida y

aumenta el riesgo de una nueva fractura vertebral o no vertebral. La incidencia anual de fracturas de fémur en mujeres mayores de 50 años es de 3 por 1000 (Pérez 2011).²⁸

En México, se ha descrito una prevalencia de osteoporosis del 17% en mujeres mayores de 50 años. Una de cada 12 mujeres de más de 50 años sufrirá fractura de cadera. El número total de casos de fractura de cadera fue de aproximadamente 21,000 en el año 2005 y se espera que alcance de 110,055 casos en el año 2050.²⁸

En el año 2006 se reportan costos directos de más de 97 millones de dólares por fracturas de cadera, la estimación para el año 2025 varía de 213 millones a más de 466 millones de dólares, para el 2050 de 555 a 4088 millones de dólares.²⁸

Solo el 25% de los equipos de densitometría dual se encuentra en las instituciones públicas del sector salud.²⁸

4.1.3 Factores de riesgo

Se han identificado múltiples marcadores y factores de riesgo que conllevan una mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis. Tienen baja sensibilidad y baja especificidad pero han de ser tenidos en cuenta.²⁵

- Menopausia

Supone la condición de riesgo más importante. En el mundo occidental se mantiene la edad media de presentación de la

menopausia a los 49 años mientras que, la esperanza de vida ha aumentado hasta superar los 80 años. Esto condiciona que la mujer pase más de la tercera parte de su vida en menopausia. La deprivación iatrogénica supone una falta de freno a la acción de los osteoclastos y esto conlleva una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. Ésta acción junto con que el pico de masa ósea de la mujer es más precoz y de menor cuantía que en el varón, justifica que la osteoporosis sea mucho más frecuente en el género femenino.²⁵

- Edad

Está intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico y de hecho, en edades por encima de los 75 años tiende a igualarse la proporción. Con la edad se producen múltiples condiciones fisiopatológicas: menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar y sedentarismo entre otros.²⁵

- Genética

Aunque la osteoporosis es más frecuente en hijas de madres osteoporóticas, no se ha podido establecer un patrón de transmisión genética específico.²⁵

- Masa corporal

Las pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) bajo (<19 Kg/m²) tienen menor DMO lo cual, parece estar en relación con un menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y por otra, con un menor freno de la actividad osteoclastica

derivado de la menor producción de estrona por falta de panículo adiposo.²⁵

- Estilo de vida

Engloba aspectos que tienen que ver con la dieta, los hábitos tóxicos y la actividad física.²⁵

- Ingesta de calcio

La ingesta de calcio en la dieta es necesaria para un metabolismo óseo normal. Durante la etapa de desarrollo del esqueleto condiciona el pico máximo de masa ósea. El adulto sano con ingesta inadecuada de calcio tiene incrementada la pérdida de masa ósea. Los estudios poblacionales han demostrado menor número de fracturas en áreas geográficas con mayor ingesta de calcio. La ingesta recomendada de calcio depende de la edad y circunstancia individual.²⁵

Lactantes	0-0,5 años	400 mg
Niños	0,5-1 año	600mg
	1-5 años	800mg
	6-10 años	800 – 1200 mg
Varones	11-24 años	1200 1500 mg
	25- 65 años	1000 mg
Mujeres	11-24 años	1200- 1500 mg
	25-50 años	1000 mg
	50- 65 años	1500 mg
	50-65 años (que utilicen estrógenos , terapia hormonal sustitutiva en la menopausia)	1000 mg
	>65 años	1500 mg
Embarazo		1200 mg
Lactancia		1200 mg

Tabla 5 Aporte de calcio optimo diario. Instituto Nacional de Salud (EE UU).²⁵

Es importante, indagar a los pacientes sobre su ingesta de calcio diaria, para lo cual se puede cuestionar sobre su consumo de calcio.²⁵

Contenido en calcio (mg)	Tamaño ración	Alimentos	Contenido en calcio (mg)	Tamaño ración	Alimentos
250	1 vaso (200 cc)	Leche entera o semi- o desnatada (con/sin vitamina D)	20	1 ración	Bollería (2 madalenas medianas, 1 croissant, 1 ensalmada, 4 galletas María, etc.)
320	1 vaso (200 cc)	Leche suplementada con calcio	50	200 g	1 naranja mediana ó 2 mandarinas medianas
150	1 envase	Yogur (normal, bio, frutas, desnatado), cuajada	100	1 plato	Garbanzos, alubias (potaje, cocido, fabada, etc.)
250	1 envase	Yogur o cuajada con calcio	75	1 plato	Lentejas (potaje)
400	2 lonchas (50 g)	Queso manchego, bola	250	1 plato	Acelgas, cardo (aprox. 200-250 g)
300	1 trozo (100 g)	Queso Burgos	150	1 plato	Espinacas, grelos, navizas
100	1 trozo (100 g)	Requesón, mató	40	1 plato	Lechuga, escarola, endivias
200	2 lonchas (50 g)	Queso cremoso (Brie, Camembert)	140	1 plato	Judía verde
550	2 lonchas (50 g)	Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyère	75	1 plato	Col, repollo
125	2 lonchas	Queso para sandwich	200	1 lata	Sardinas en conserva
55	1 porción (20 g)	Quesito tamaño tipo El Caserío	100	1 plato	Sardina fresca, boquerones, arenques (200 g)
60	1 tarrito	Petit suisse	80	1 plato	Pescadito (se come con espina, 100 g)
120	1 envase	Flan, natillas, arroz con leche, Petit suisse líquido, helado cremoso, otros postres lácteos	100	1 plato	Calamares, gambas, langostinos (150 g)
30	100 g	Pan blanco, integral	170	1 plato	Pulpo (150 g)
50	1 plato	Otros pescados (200 g merluza, rape, etc.)			

Tabla 6 Equivalencia de contenido de calcio.²⁵

- Vitamina D
El organismo obtiene vitamina D por la exposición al sol (más del 90%) y a partir de la dieta normal o suplementada. La irradiación

ultravioleta B (UVAB) procedente del sol penetra en la epidermis y convierte al 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D3, que se convierte rápidamente en vitamina D3.²⁵

Una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, porque las pre-vitamina D3 y vitamina D3 sintetizadas en exceso se degradan, en la piel, a metabolitos biológicamente inactivos.²⁹

Los alimentos constituyen un aporte menor de vitamina D porque pocos alimentos la contienen, principalmente pescados azules: sardina, jurel, bonito, atún, caballa etc..., algunas setas irradiadas y los que están suplementados con vitamina D1. En realidad no existe una vitamina sino una familia de esteroides con ésta actividad. Cuando hablamos de vitamina D de modo genérico nos referimos a vitamina D3 (colecalfiferol) o D2 (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras. La vitamina D absorbida con los quilomicrones o sintetizada en la piel, y más adelante también sus metabolitos, circula unida a una lipoproteína transportadora (DBP) y es liberada en el hígado. La función endocrina más conocida del calcitriol es mantener la homeostasis calcio-fósforo, fundamental en múltiples funciones metabólicas, mantenimiento de la transmisión neuromuscular y mineralización correcta del hueso, actuando en paratiroides, intestino, hueso y riñón. En el intestino, promueve la absorción intestinal de calcio activando el canal epitelial del calcio, que facilita la entrada de calcio a la célula. La hormona D, también facilita la absorción de fósforo, contribuyendo así a la calcificación de la matriz ósea. Cuando el aporte dietético de calcio es insuficiente la 25(OH) 2D ayuda a mantener la homeostasis cálcica actuando en el receptor de los osteoblastos para inducir la expresión de una proteína

de membrana activadora del receptor del ligando NF- κ β de membrana (RANKL). El RANK de la membrana plasmática de los monocitos, precursores de los osteoclastos, se une con el RANKL, contribuyendo a su transformación en osteoclastos maduros, que resorben hueso y liberan calcio y fósforo a la circulación; en el riñón, la 25(OH) 2D estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular. La PTH conserva calcio aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo y movilizándolo desde el hueso. La PTH aumenta la expresión de RANKL en los osteoblastos al igual que la 25(OH) 2D, aumentando la formación de osteoclastos maduros que movilizan calcio y fósforo desde hueso. La PTH disminuye la reabsorción tubular renal de fósforo, condicionando pérdida de fósforo por la orina e induce la formación de 25(OH) 2D, que aumentará la absorción intestinal de calcio y fósforo.²⁹

Por todo ello, el sistema endocrino de la vitamina D es crítico no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto.²⁹

Tanto las dietas hiperproteínas como las dietas vegetarianas muy estrictas se asocian a osteopenia.²⁵

En un documento publicado en 2010, la IOF (International Osteoporosis Foundation) recomienda niveles superiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) de 25(OH) vitamina D, requiriéndose para alcanzar dicho umbral suplementaciones de entre 800 y 1.000 UI/día (20-25 μ g/día) en la mayoría de la población.³⁰

Sólo unas pocas semanas antes del informe de la Institute of Medicine (IOM) para personas aparentemente sanas, la Sociedad Norteamericana de Endocrinología (Endocrine Society) liberaba una guía de práctica clínica mucho más intervencionista y más favorable a la suplementación en busca de beneficios esqueléticos. Recomiendan suplementos de vitamina D2 (ergosterol) o D3 (colecalfiferol) –tras medida de 25OH vitamina D con un test fiable– en todos los sujetos deficientes.³⁰

La citada guía recomienda como terapia para pacientes deficientes en vitamina D las siguientes dosis:

- Bebés y niños de hasta 1 año deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D2 o D3 o 50.000 UI de vitamina D2 o D3 semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día.
- Para chicos entre 1 a 18 años deficientes en vitamina D: 2.000 UI/día de vitamina D2 o D3 o 50.000 UI de vitamina D2 o D3 semanales durante 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 600-1.000 UI/día.
- Para adultos deficientes en vitamina D: 50.000 UI de vitamina D2 o D3 semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día.
- Para obesos, pacientes con malabsorción y pacientes tratados con fármacos que afectan el metabolismo de vitamina D: 6.000 a 10.000 UI/día de vitamina D2 o D3 para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.
- La dosis máxima tolerable de mantenimiento de vitamina D2 o D3 – que no debería superarse sin supervisión médica– sería 1.000 UI/día

para bebés hasta los 6 meses, 1.500 UI/día para niños de 6 a 12 meses, al menos 2.500 UI/día para niños de entre 1 a 3 años, 3.000 UI/día para niños de 4 a 8 años y 4.000 UI/día para mayores de 8 años.³⁰

No obstante, la propia guía reconoce que pueden ser precisas dosis de 2.000 UI/día en niños hasta un año, 4.000 UI/día para niños entre 1 y 18 años y hasta 10.000 UI/día en mayores de 18 años para corregir la deficiencia de vitamina D.³⁰

- Tabaco

Diversos estudios epidemiológicos han objetivado una relación entre el consumo de cigarrillos y un menor DMO, una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera, además de ser más recurrentes y precisar más tiempo para su curación. Se habla de un efecto tóxico para su curación, disminuyendo la actividad osteoblastica del hueso. Pero el mecanismo etiopatogénico más importante es consecuencia de su efecto antiestrogénico.²⁵

- Ejercicio físico

Tiene un papel importante para el crecimiento y la remodelación del hueso a lo que también contribuye la presión y tensión muscular. El habito sedentario y todas las situaciones que conllevan inmovilización, suponen ausencia de estos estímulos y condicionan la posibilidad de desarrollar o agravar la osteoporosis.²⁵

- Alcohol

Es el tóxico más perjudicial. El consumo de alcohol tiene efecto directo depresor sobre la actividad del osteoblasto y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fosforo y

magnesio; altera el metabolismo de la vitamina D; provoca alteraciones endocrinas y nutricionales.²⁵

4.1.4 Signos y síntomas

La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto que por sí mismo no produce síntomas y que, puede ofrecer una exploración física rigurosa normal. Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis se asocian exclusivamente a la presencia de fracturas osteoporóticas.²⁵

Las fracturas osteoporóticas pueden producirse en cualquier localización y es característico que surjan de forma espontánea o por un traumatismo mínimo. Cualquier fractura por fragilidad puede considerarse osteoporótica. A mayor descenso de la DMO, mayor riesgo de fractura.²⁵

Las fracturas osteoporóticas pueden motivar una clínica aguda en forma de impotencia funcional y de dolor severo incapacitante o son asintomáticas. Pueden cursar sin complicaciones y tener una recuperación completa, o bien, condicionar consecuencias a corto y medio plazo: dolor crónico sordo y persistente que se agrava con el movimiento; callos de fractura hipertróficos; deformidades en los huesos largos por mala alineación; deformidades y cambios en la actitud postural que suponen, desde solo una pequeña disminución de la talla al colapso total de la columna vertebral.²⁵

4.1.5 Diagnóstico

En la práctica clínica diaria se conocen una serie de puntos guía que sirven de puntos de partida y anclaje de nuestra sospecha de que el paciente padece osteoporosis o tiene un riesgo alto.²⁵

1. Anamnesis

- Antecedente familiar de osteoporosis/fractura de cadera; neoplasia de mama.
- Historia ginecológica: edad menarquia, edad menopausia, amenorrea >1 año, ooforectomía, nuliparidad de causa hormonal, uso de terapia hormonal sustitutiva.
- Antecedente personal de fractura por fragilidad (>45 años) s/t Colles, cadera y vertebra.
- Averiguar si hay historia de dolor agudo de espalda inmovilizante y si ha perdido altura.
- Estilos de vida: tabaco, alcohol, actividad física, alimentación, sospecha déficit de vitamina D, riesgo de caídas.
- Enfermedades osteopenizantes
- Tratamiento crónico con corticoides, litio, antiepilépticos, heparina
- Condiciones del tratamiento, riesgo de neoplasia mama, riesgo de tromboembolismo, síntomas climatéricos, problemas digestivos (hernia de hiato, esofagitis, ulcus) hepatopatía y nefropatía crónica, hipercalcemia, hipercalcuria, alergias, tratamientos previos y actuales.

2. Exploración física

- Talla, peso, cifosis dorsal, disminución de la talla, estática vertebral.
- Equilibrio, reflejos posturales, balance muscular, agilidad (levantarse de la silla, darse media vuelta).
- Signos físicos sugestivos de otras patologías asociadas (estrías rojovinosas, color piel, bocio).
- Otros (TA, cardiovascular, visión, audición).

3. Análisis clínicos

- En sangre: hemograma vsg. Creatinina, transaminasas, glucemia, calcio, fosforo, fosfatasa alcalina, albumina (ancianos), progesterona, TSH, proteinograma, (25(OH) D3, OTH, si se sospecha alteración).
- En orina: calciuria de 24 h o calcio/creatinina en orina matutina.
- Otras determinaciones especiales.

4. Radiología

- Osteopenia radiológica-hipertransparencia ósea.
- Deformidad-aplastamiento vertebral.

5. DEXA

- Evaluación de la masa ósea mediante densitometría ósea.

6. GAMMAGRAFIA OSEA

- En el estudio de la sospecha de neoplasia 1ª o metastásica, infección y otras.

7. TAC/RNM

- Sobre todo en el caso de sospecha de patología neoplásica.
-

Tabla 7 Estudio complementario ante la sospecha de osteoporosis. ²⁵

- Anamnesis. Aporta una información de extraordinario valor para sospechar el diagnóstico y además con gran trascendencia en el tratamiento. La historia clínica, además, aporta información trascendental para pensar en una osteoporosis secundaria, y para realizar un diagnóstico diferencial adecuado con otras enfermedades. Se debe indagar para poder identificar una serie de condicionantes clínicos que, pueden tener importancia a la hora de establecer la indicación terapéutica, bien porque pueden ser condicionantes de intolerancia o por la aparición de efectos secundarios adversos con algunos de los tratamientos farmacológicos posibles. Debe completar la anamnesis identificando los factores de riesgo de fractura que actúan independientemente de la masa ósea.²⁵

- Exploración física. Se trata de obtener datos clínicos secundarios a fracturas osteoporóticas previas. La exploración física de una paciente con sospecha de osteoporosis debe ser la habitual, insistiendo de la del aparato locomotor y poniendo especial atención en la columna vertebral.²⁵

- Análisis clínicos. Un paciente con sospecha de osteoporosis es tributario de que se le realicen los análisis clínicos a pesar de que, no existe prueba de laboratorio que pueda asegurar la presencia de una osteoporosis. La analítica general de sangre y orina proporciona información sobre el estado de salud general y sobre la existencia de procesos causantes de osteoporosis secundaria.²⁵

1. En sangre

- Hemograma y VSG.
- Glucemia.
- Creatinina.
- Transaminasas. Fosfatasa alcalina.
- Calcio y fosforo.
- TSH.
- Proteinograma.
- 25(OH) D3, en caso de sospecha de déficit de vitamina D. Si esta disminuida, valorar PTH.
- Otras determinaciones, según alteraciones del estudio y/o sospecha de secundarismo.

2. En orina

- Calciuria 24 horas.
- Calcio/creatinina en orina matutina.

3. En casos especiales, que constituyen criterios de derivación especializada

- Varones con hipogonadismo: LH, testosterona libre.
- Premenopausica: FSH, LH, 17 beta estradiol.
- En tratamiento y osteoporosis corticoidea: vitamina D, testosterona en el varón, y LH en la mujer.

Tabla 8 Análisis clínicos básicos en el estudio de una osteoporosis.²⁵

- Radiología. Trata de valorar el estado del raquis y de documentar la presencia de fractura osteoporótica, que con frecuencia son asintomáticas y suponen un importante marcador de riesgo de nuevas fracturas. En ocasiones, no existen fracturas, pero si signos radiológicos de hipertransparencia ósea coherentes con osteoporosis.²⁵
- Densitometría ósea. El diagnóstico de certeza de la osteoporosis se fundamenta en la evaluación de la masa ósea mediante densitometría ósea (DEXA). Esta evaluación permite cuantificar el tejido óseo a fin de poder utilizarlo como criterio de diagnóstico. Esta evaluación permite cuantificar el tejido óseo a fin de poder utilizarlo como criterio de diagnóstico (de acuerdo a las categorías diagnósticas de la osteoporosis que estableció la OMS en 1994) (figura 19), como valor

predictivo objetivo sobre el riesgo de fractura, como mejor método para determinar la velocidad de la pérdida ósea y como punto de referencia en el control evolutivo de la enfermedad.²⁵

La absorción de rayos X de energía dual (DEXA) es uno de los principales métodos usados para medir la (DMO) y representa la mejor herramienta para estimar el riesgo de fracturas en mujeres, constituye el mejor indicador independiente para predecir el riesgo y puede ser empleado para evaluar la respuesta a tratamiento.²⁵

Score T: Comparación de la DMO de la paciente con un banco de datos de pacientes jóvenes (en pico máximo de masa ósea), del mismo género y grupo étnico.²⁸

Score Z: Comparación de la DMO de la paciente, con un banco de datos de pacientes de la misma edad género y grupo étnico.²⁸

Categoría	Puntaje T
Normal	Mayor de -1
Osteopenia	Entre -1 a -2.5
Osteoporosis	Menor de -2.5
Osteoporosis severa	Menor de -2.5, mas antecedente de fractura previa

Tabla 9 Criterios para la interpretacion de DMO. ²⁷

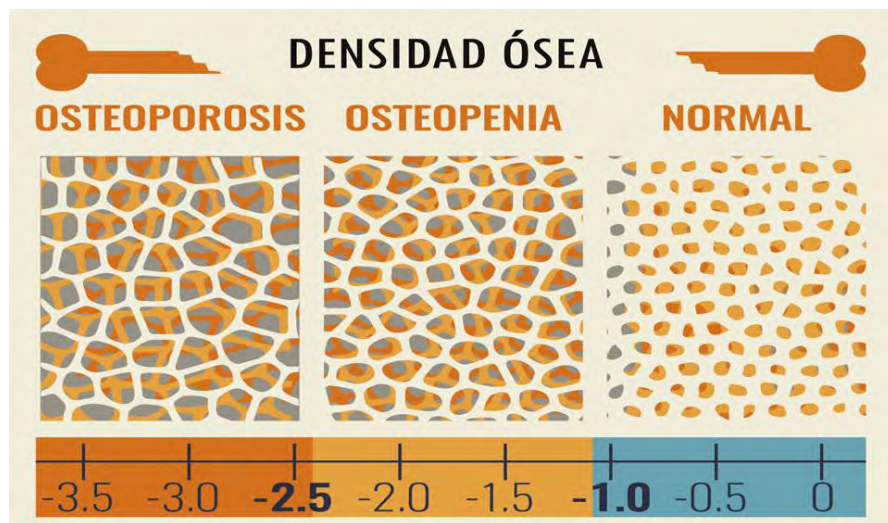


Figura 19 Pérdida de densidad de masa ósea.³¹

El DEXA es una técnica válida para la medición de la densidad mineral ósea (mineralización en g/cm^2) con una precisión del 1-2% en condiciones óptimas y es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de la osteoporosis. El diagnóstico se basa en la determinación de la densidad de masa ósea expresada como g/cm^2 , índice T o índice Z, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), o bien por la presencia de fractura por fragilidad (>75 años), una vez excluidas otras causas que la puedan justificar.²⁸

4.1.6 Tratamiento

El tratamiento para la osteoporosis se centra en inhibir la resorción ósea o estimular la formación ósea, con el objetivo de prevenir el riesgo de fractura (tabla 10).

Las opciones de tratamiento farmacológico de primera línea aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), seguras y efectivas para el tratamiento de osteoporosis son bifosfonatos (alendronato, risedronato y etidronato), raloxifeno, calcitonina y hormona paratiroidea.²⁶

Los bifosfonatos (alendronato, risedronato y etidronato) son el tratamiento de primera línea para la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea baja y osteoporosis inducida por esteroides.²⁶

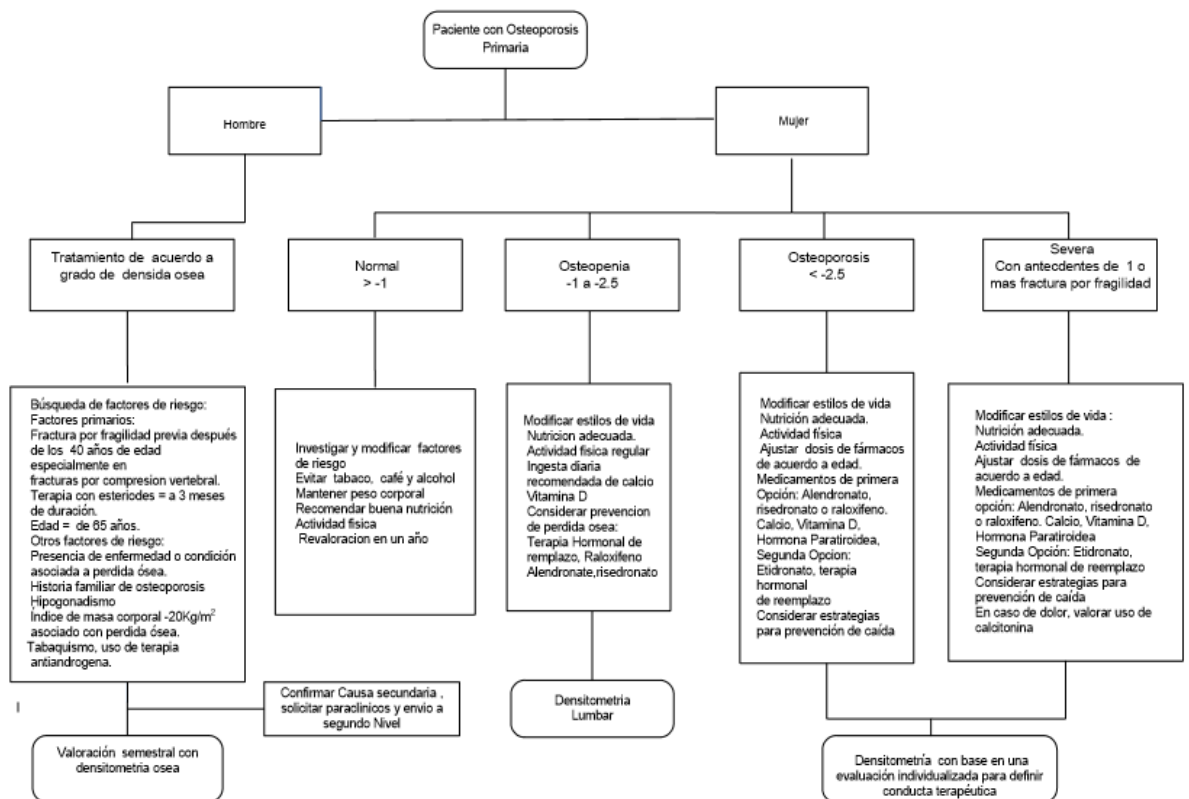


Tabla 10 Tratamiento de osteoporosis en el paciente adulto. ²⁶

4.2 Antineoplásico

Los bifosfonatos se han usado en la enfermedad de Paget óseo y en otras situaciones como en la enfermedad ósea asociado al trasplante de órganos fuera del campo de la oncología. Mientras que en el campo de la oncología

los bifosfonatos se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a la metástasis ósea y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama. Según las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), las indicaciones aceptadas para el empleo bifosfonatos incluyen la hipercalcemia tumoral y los eventos óseos asociados al cáncer de mama y mieloma múltiple.³²

Los bifosfonatos tienen un beneficio modesto en el control del dolor óseo causado por metástasis óseas, lo que añadido a su efecto analgésico tardío (inicio de efecto en 3 días), hacen que no se puedan considerar como analgésicos de primera línea. Sólo se debería considerar su uso ante el fracaso de los analgésicos según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros procedimientos como la radioterapia antiálgica o la cirugía.³²

Aunque existen resultados satisfactorios sobre las metastásis óseas de cáncer de próstata y de otros tumores sólidos, el empleo de los bifosfonatos no está claramente indicado en estos casos.³²

4.2.1 Cáncer de mama

En el año 2003 los expertos convocados por la ASCO establecieron una serie de recomendaciones acerca del uso de los bifosfonatos en el cáncer de mama:

1. En los casos de cáncer de mama con lesiones osteolíticas en la radiografías simples el empleo de zolendronato (4 mg en 15 min.) o pamidronato (90 mg en 2 horas) por vía intravenosa cada 3-4 semanas es recomendable. No existe suficiente evidencia que indique que ninguno de los

dos sea superior al otro. La presencia o ausencia del dolor óseo no debería de ser un factor a tener en cuenta a la hora de iniciar los bifosfonatos.³²

2. En los casos en los que hay un rastreo óseo patológico, pero las radiografías simples normales, se debe realizar TC o RM ósea; y si éstas últimas presentan destrucción ósea, el empleo de los bifosfonatos es razonable.³²

3. Si hay un rastreo óseo patológico, pero tanto las radiografías óseas como TC o RM óseas son normales, no está recomendado el uso de los bifosfonatos.³²

4. En diversos ensayos clínicos se ha valorado la utilidad de los bifosfonatos en la adyuvancia de cáncer de mama; sin embargo los expertos de la ASCO no recomiendan su uso fuera de los ensayos clínicos.³²

Si la creatinina es igual o inferior a 3 mg/dl no es necesario modificaciones en la dosis, ni en el tiempo de infusión, ni en el intervalo de su administración. El tratamiento con bifosfonatos debe mantenerse hasta que aparezca un empeoramiento significativo en el estado del paciente.³²

Además la ASCO recomienda monitorizar de manera periódica los niveles de creatinina, electrolitos, magnesio, calcio, fósforo y de hemoglobina.³²

Los pacientes con cáncer de mama tienen por lo general alto riesgo de desarrollar osteoporosis, ya sea por la edad en la que se diagnostica el cáncer de mama o por el efecto del tratamiento; motivo por el cual el oncólogo médico debe evaluar correctamente la salud ósea de las mujeres con cáncer de mama.³²

1. Edad igual o mayor de 65 años

2. Edad entre 60 y 64 años y al menos uno de los siguientes:

- Antecedentes familiares de osteoporosis
- Peso corporal <70 kg
- Antecedentes de fractura no traumática

3. Mujeres posmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de la aromatiza

4. Mujer pre menopáusica que presenta menopáusica precoz por el tratamiento u otros motivos:

- Ablación ovárica por cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia.

Tabla 11 Factores de alto riesgo de osteoporosis asociada al cáncer de mama.³²

Entre los fármacos que se emplean en el tratamiento de la osteoporosis se debe de distinguir dos grandes grupos:

- Fármacos que disminuyen la incidencia de fracturas vertebrales y extravertebrales: bifosfonatos (risedronato, alendronato, zolendronato) y PTH.³²
- Fármacos que disminuyen solamente la incidencia de fracturas vertebrales: raloxifeno y calcitonina.³²

El manejo de la osteoporosis en las mujeres con cáncer de mama, va a establecerse según los distintos grupos de riesgo (figura 24).³²

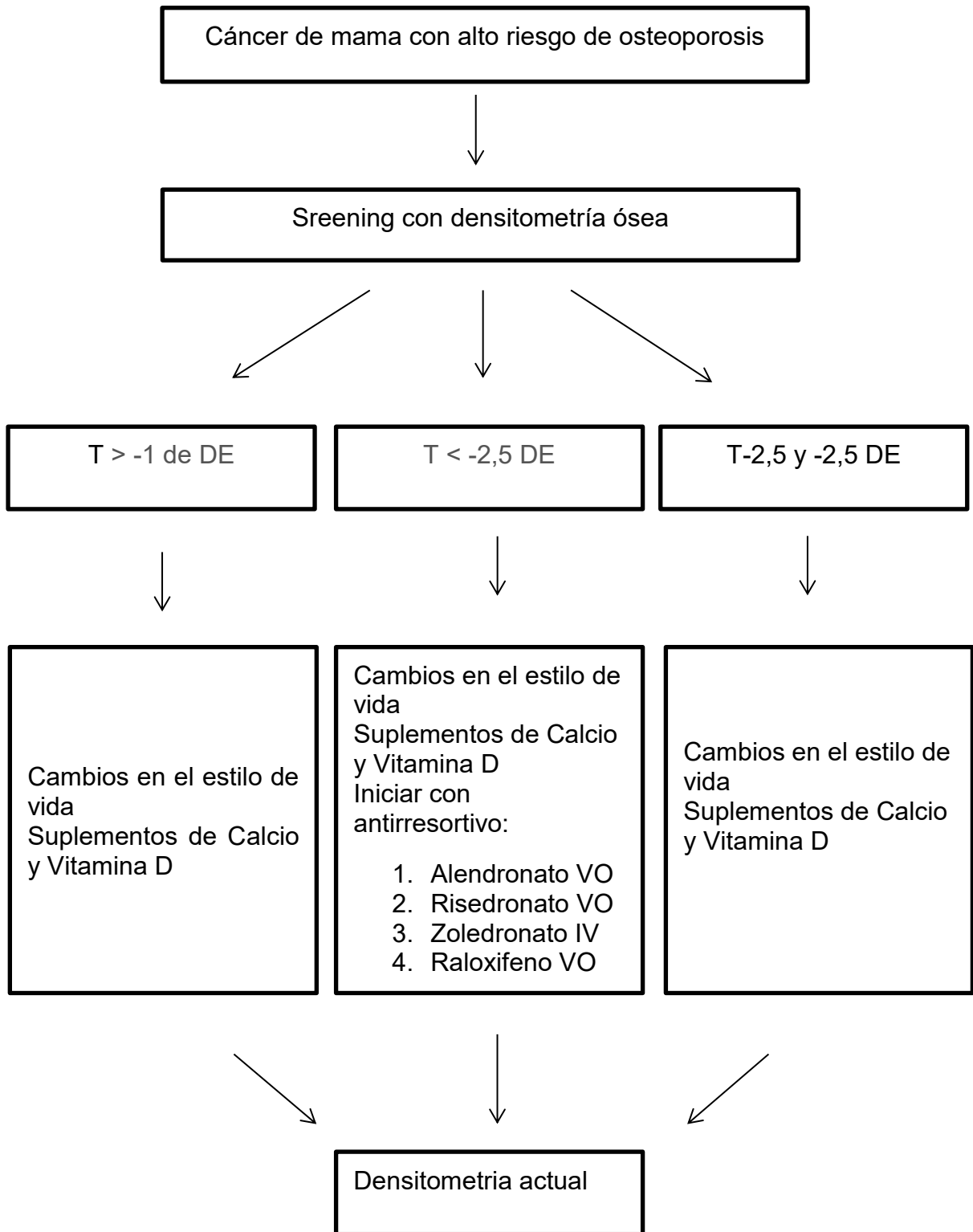


Figura 24 Estrategia terapéutica ante cáncer de mama con alto riesgo de osteoporosis.

4.2.2 Cáncer de próstata

En más del 80% de pacientes con cáncer de próstata avanzado aparecen metástasis óseas, en columna, pelvis, costillas y otras localizaciones. La mediana de supervivencia tras su aparición es de unos 3 años, y durante este periodo, los pacientes pueden tener dolor, hipercalcemia, fracturas óseas y compresión medular.³³

Su mecanismo de acción en procesos tumorales, que ha sido demostrado con células de carcinoma de mama y de próstata, se basa en la inhibición de la adhesión de las células cancerígenas a la matriz osteoblástica extracelular de una forma dependiente y sin afectar a la unión de los fibroblastos a la misma. Por ello, disminuyen la reabsorción ósea sin afectar a la mineralización del hueso.³⁴

Consecuencia de esta inhibición es una reducción de los hechos asociados con las metástasis óseas como el dolor, las fracturas y la hipercalcemia, así como una reducción de la carga tumoral en el hueso y, en experimentos animales, una supervivencia alargada.³⁴

Hay evidencia consistente de que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la densidad ósea de la columna lumbar en hombres que reciben hormonoterapia por cáncer de próstata. En los pacientes tratados con bifosfonatos se observó un aumento medio de la densidad ósea del 1–5% en el primer año del tratamiento hormonal.³³

Los bifosfonatos logran una modesta reducción de los eventos esqueléticos (como la aparición de fracturas patológicas, la compresión medular o la necesidad de tratamiento quirúrgico o radioterápico de las metástasis óseas).³³

El clodronato y el pamidronato han demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermos con metástasis óseas osteolíticas por cáncer de mama o mieloma múltiple, obteniéndose resultados favorables en el control del dolor y en la mejoría de la calidad de vida. Otras conclusiones a las que se llega en estos estudios son que la recalcificación de las lesiones líticas ocurre en el 25% de los pacientes; en más del 95% se logra una disminución de la reabsorción ósea medida mediante la excreción de hidroxapatita en la orina, aunque este hecho choca con la falta de respuesta clínica en todos los enfermos; los fármacos son bien tolerados, observándose sólo una hipocalcemia asintomática en algunos pacientes, la cual se revierte espontáneamente en 3-4 semanas y el retratamiento es eficaz únicamente en los enfermos que respondieron inicialmente.³⁴

Sin embargo, la utilidad clínica de los bisfosfonatos en metástasis de origen prostático no está tan bien definida como en las patologías antes mencionadas. Estudios preliminares con enfermos con cáncer de próstata metastásico, los cuales fueron tratados con pamidronato y clodronato, mostraron la capacidad de estos medicamentos para producir alivio del dolor incluso en aquellos pacientes en los que predominaba el componente esclerótico. Esto es debido a que siempre existe un fenómeno lítico importante en éstas lesiones aunque el carácter predominante sea el blástico.³⁴

4.2.3 Mieloma múltiple

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación y acúmulo de células neoplásicas plasmáticas en la médula ósea y la producción de la inmunoglobulina monoclonal, afectando a múltiples localizaciones. La proliferación de células plasmáticas da lugar a una reducción del número normal de células sanguíneas, lo que puede

conllevar a una destrucción del hueso y daños orgánicos, principalmente en el riñón.³⁵

El Mieloma Múltiple es el segundo cáncer más frecuente de la sangre, después de los linfomas, representando el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todos los cánceres.³⁵

El tratamiento se basa en medidas terapéuticas de soporte y tratamiento antitumoral.

1. Medidas de soporte: indicado para aliviar los síntomas y prevenir complicaciones. Consiste en hidratación, prevención de complicaciones óseas, prevención de infecciones, tratamiento del dolor, tratamiento de la anemia y apoyo psicológico. Destacan los bifosfonatos, muy eficaces para prevenir y tratar las complicaciones óseas (fracturas, hipercalcemia).

2. Tratamiento antitumoral: (quimioterapia, esteroides, radioterapia) para erradicar las células plasmáticas malignas evitando su proliferación. El tratamiento del MM básicamente es quimioterapéutico, quedando la radioterapia como tratamiento paliativo. Entre los efectos secundarios provocados por el tratamiento destacan un aumento de la susceptibilidad a infecciones provocadas por bacterias, afectaciones renales, dolores óseos, anemia, sintomatología neurológica, entre otras.³⁵

En los casos de mieloma múltiple sintomático con lesiones osteolíticas el empleo de bifosfonatos endovenosos estaría recomendado; y en los casos donde se evidencia una osteopenia en radiografías simples o en la densitometría ósea el empleo de estos fármacos se considera razonable.³²

Los bifosfonatos pueden producir efectos adversos a nivel renal, relacionados con la estructura principal que comparten estos fármacos y no con las diferencias en las cadenas laterales. En caso de administración intravenosa estos efectos parecen estar relacionados con la dosis administrada y el tiempo de perfusión, mejorando al aumentar la velocidad de perfusión. La administración de altas dosis de los bifosfonatos de primera generación y de menor potencia necesitaba infusiones de larga duración para asegurar la seguridad renal. Sin embargo, los nuevos bifosfonatos nitrogenados de mayor potencia son efectivos a concentraciones mucho más bajas, permitiendo una perfusión intravenosa más corta.³⁵

También se recomienda una monitorización periódica cada 3-6 meses de la función renal mediante la determinación de aclaramiento de creatinina, creatinina sérica, iones con calcio y fósforo y albuminuria.³²

En los casos en los cuales se detecte un deterioro inexplicable de la función renal, de los electrolitos y/o proteinuria, se debe de interrumpir temporalmente la administración de los bifosfonatos, hasta la normalización de dichos parámetros, para decidir con posterioridad su reintroducción.³²

Los bifosfonatos por vía intravenosa (zolendronato 4 mg en 15 minutos y pamidronato 90 mg en 2 horas) administrados de manera periódica, son de alta utilidad en el tratamiento del mieloma múltiple, con reducción de riesgo fracturas patológicas y de la hipercalcemia tumoral, así como disminuyendo el dolor óseo secundario a las lesiones osteolíticas y proporcionando un efecto antimielomatoso.³²

CAPÍTULO 5 FICHA CLÍNICA

5.1 Alendronato

- Nombre del medicamento: FOSAMAX Semanal 70 mg comprimidos ³⁶
(figura 20) / FOSAMAX 10 mg comprimidos ³⁷ (figura 21)



Figura 20 Forma comercial del Alendronato 70mg. ³⁸ (Patente)



Figura 21 Forma comercial del Alendronato 10mg. ³⁹ (Patente)

- Composición cualitativa y cuantitativa: Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico (como sal sódica trihidratada). / Cada comprimido contiene 10 mg de ácido alendrónico (como sal sódica trihidratada).^{36, 37}

- Forma farmacéutica: Comprimido.^{36, 37}

- Posología y forma de administración: La dosis recomendada es de un comprimido 70 mg una vez a la semana. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. / La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg una vez al día. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis.^{36, 37}

La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de FOSAMAX para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.^{36, 37}

- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo. Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia. Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos. Hipocalcemia.^{36, 37}

- Advertencias y precauciones especiales de empleo: Osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bifosfonatos por vía oral. Se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de

desarrollar osteonecrosis mandibular:

- Potencia del bisfosfonato (máxima para ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada
- Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, fumar
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos y dentaduras postizas deficientemente ajustadas. En pacientes con una situación dental deficiente, antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos orales, se debe considerar realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo adecuado. Mientras estén en tratamiento, estos pacientes deben evitar, si es posible, las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas. En los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular mientras están en tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar éste padecimiento. Para las pacientes que requieran intervenciones quirúrgicas dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular. La opinión clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo. Durante el tratamiento con bifosfonatos, se debe animar a todas las pacientes a que mantengan una buena higiene oral, a que reciban revisiones dentales rutinarias y a que comuniquen cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación.^{36, 37}

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Es probable que, si se toman al mismo tiempo, alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales interfieran la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar alendronato antes de ingerir cualquier otro medicamento oral.^{36, 37}

5.2 Risedronato

- Nombre del medicamento: ACTONEL semanal 35 mg comprimidos recubiertos con película ⁴⁰ (figura 22) / Actonel 5 mg comprimidos recubiertos con película ⁴¹ (figura 23)



Figura 22 Forma comercial de Risedronato 35mg. ⁴² (Patente)



Figura 23 Forma comercial de Risedronato 5mg. ⁴³ (Patente)

- Composición cualitativa y cuantitativa: Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio, (equivalentes a 32,5 mg de ácido risedrónico). / Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de risedronato de sodio (equivalentes a 4,64 mg de ácido risedrónico).^{40, 41}

- Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película.^{40, 41}

- Posología y forma de administración: La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 35 mg administrado por vía oral una vez a la semana. / La dosis diaria recomendada en adultos es un comprimido de 5 mg administrado por vía oral.^{40, 41}

- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave, no se necesita un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min).^{40, 41}

- Advertencias y precauciones especiales de empleo Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de bifosfonatos y no deben de tomarse al mismo tiempo. Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales.^{40, 41}

Por lo tanto, se deberá tener precaución: En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, que retrasan el tránsito o vaciado esofágico, por ejemplo, estenosis o acalasia. En pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia.^{40, 41}

Se han notificado casos de osteonecrosis maxilar, generalmente asociados a una extracción dental y/o infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer que están recibiendo diferentes tratamientos incluyendo administración intravenosa primaria con bifosfonatos. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo también tratamiento con quimioterapia y corticoides. Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas. Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos orales, la intervención dental podría empeorar esta situación. Para pacientes que requieran someterse a intervenciones dentales, no hay datos disponibles que avalen que la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar. El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.^{40, 41}

-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios específicos de interacción, sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otras especialidades farmacéuticas durante los estudios clínicos. La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de risedronato de sodio.^{40, 41}

CONCLUSIONES

En México, no se tienen registros epidemiológicos actualizados de osteoporosis, probablemente a que es una enfermedad que no tiene signos y síntomas específicos, el diagnóstico se establece hasta que se manifiesta con alguna fractura.

La osteoporosis supone una actividad acelerada y desproporcionada de los osteoclastos. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, debido a que el principal factor de riesgo es la menopausia, en un rango de edad entre los 45 y 50 años, esto supone que las mujeres van a cursar más de la tercera parte de su vida con menopausia, debido a que la esperanza de vida en México ha alcanzado los 80 años.

Por eso es importante hacer énfasis en los pacientes en cambiar el estilo de vida; realizar ejercicio físico moderado, consumir en la dieta alimentos que tengan un alto contenido de calcio, exponerse al sol por cortos periodos para metabolizar vitamina D, y reducir hábitos como el tabaco y el alcohol.

Con el consumo en la dieta de alimentos ricos en calcio como: leguminosas, lácteos, huevos y frutos secos como las almendras, hombres y mujeres previenen la reducción de la masa ósea.

No se recomienda el uso de bifosfonatos como primera elección para el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis, se recomienda la administración de calcio con vitamina D, ajustando la dosis dependiendo del género y la edad.

Los bifosfonatos no se deben de prescribir, sin una revisión dental previa para descartar algún foco infeccioso y así poder disminuir la posibilidad de una osteonecrosis.

Los bifosfonatos que se tienen en el cuadro básico del sistema nacional de salud no son de amplia gama para ofrecer a la población, por lo que los

pacientes tienen que adquirir y en la mayoría de los casos se acompañan de otros medicamentos indispensables, que resulta difícil mantener el tratamiento por el tiempo necesario, para ser efectivos. Y no olvidar que el efecto de los bifosfonatos es a muy largo plazo e incluso varios años después de concluir el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl. J Med* 1990; 322: 1265-1272.
2. Prado Bernal N, Carrasco E, Prado Bernal J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. *Rev ADM* 2011; 68(1): 8-16.
3. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2003. 61(10): 1115-1117.
4. Muñoz Torres M, Alonso G., Mezquita Raya P., Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinología y nutrición*, 2003; 50 (1): 1-7. 5
5. Balson M. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. *Endodoncia julset* 2007; 25(3): 190-195.
6. Velazquez; (colaboradores), P. Lorenzo et al. 18ª ed. Buenos Aires: Medica Panamericana, 2008. Pp. 693-700
7. Martínez-Rodríguez N, Rubio-Alonso LJ, Leco-Berrocal I, Barona-Dorado C, Martínez-González JM. Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos, Vol. 31 - Núm. 3 – 2015.
8. J. Flores, J.A. Armijo, A. Mevidalla. *Farmacología humana*. 5ª ed. Barcelona: Masson, 2008. Pp. 1100- 1103.
9. <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-uso-bifosfonatos-enfermedad-renal-cronica-X0211699510035795>
10. H. P. Rrang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower. *Farmacología*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier, 2008. Pp. 559-560
11. C. A. Restrepo, G. Manjares, Manizales. Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. C. A Restrepo y col. *Acta Medica Colombiana* Vol. 34 No. 4 Octubre-Diciembre, 2009.
12. I. Fernandez-Tresguerras Hernandez Gil, M. A. Alobera Garcia, M.del Canto Pingarron. L. Blanco Jerez. Bases fisiológicas de la regeneración osea I. *Histología y fisiología del tejido oseo*. 2006; 11: E47-51.
13. Finn Geneser. *Histología*. 9ª ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 2000. Pp. 268- 290
14. <https://www.lifeder.com/wp-content/uploads/2018/06/esponjoso-2.jpg>
15. <http://www.nutriendotusalud.es/wpcontent/uploads/2018/01/estructura-delhueso.jpg>
16. [De OpenStax College - WIKIMEDIA COMMONSFile:604 Bone cells.jpg, CC BY-SA 3.0](#)
17. Julio Sepulveda Saavedra: *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*, 2ª ed: www.accessmedicina.com. McGraw-Hill Education.

18. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt. Texto Atlas de Histología 4^a ed. Barcelona: Elsevier, 2017; 136- 152.
19. <http://biohumana35.blogspot.com/2011/06/tipos-de-huesos.html>
20. <https://loshumerouno.wordpress.com/embriologia/osificacion-endocondral/>
21. I. Fernandez-Tresguerras Hernandez Gil, M. A. Alobera Garcia, M. del Canto Pingarron. L. Blanco Jerez. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. Med. oral patol. oral cir. bucal (Internet) vol.11 no.2 mar./abr. 2006
22. Louis S. Goodman, Alfred Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica, 11^a ed. Mexico: Nueva Editorial Interamericana. 2007; 1737
23. http://2.bp.blogspot.com/s8h77hYTdYk/T9s_5DvEnI/AAAAAAAAAAhA/rwYxWoXnY2I/s640/osteogenese.bmp
24. https://st3.depositphotos.com/2824873/17831/v/1600/depositphotos_178314830-stock-illustration-osteoporosis-stages-image.jpg
25. M.T. Hermoso de Mendoza. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. An. Sist. Sanit. Navar. 2003 Vol. 26, Suplemento 3
26. Guía de Referencia Rápida. Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis en el Adulto. Número de Registro IMSS-083-08, SALUD, SEDEMA, SERMAR.
27. Bocanegra-Broca, Yrma del Carmen; Cruz-Rubio, Fernando Joaquín; de la Cruz-González, Carlos; Jiménez-Sastré, Alejandro Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en mujeres tabasqueñas Salud en Tabasco, vol. 12, núm. 3, septiembre-diciembre, 2006, pp. 505-513 Secretaría de Salud del Estado de Tabasco Villahermosa, México
28. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de OSTEOPOROSIS En Mujeres posmenopáusicas. Evidencias y Recomendaciones. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-673-13.
29. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; importancia de su suplementación en la leche y derivados Cristina Navarro Valverde¹ y José Manuel Quesada Gómez. Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 2):18-25 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318
30. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. Jódar Gimeno E. Rev Osteoporos Metab Miner 2014 6; (Supl 1): S19-2
31. <http://www.consejosdetufarmaceutico.com/wpcontent/uploads/2017/10/OSTEOPOROSIS.png>
32. P. Khosravi Shahi, V. Diaz Muñoz de la Espalda. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 22, N.º 11, pp. 544-547, 2005

33. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guías de práctica clínica en el SNS ministerio de sanidad y. Edición: septiembre 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
34. Tratamiento multidisciplinario actual del cáncer de próstata metastásico. M. Rodríguez Cordon, E. Ferrer Albiach, C. Ferrer Aliach. Actas Urol Esp. 27 (10): 767-782, 2003.
35. Uso del ácido Zoledrónico en el tratamiento del Mieloma Múltiple. Hernández Cano, Rosa M^a, Lorenzo Hernández, M^a Piedad Soria Suárez, M^a Isabel. ISSN 1695-6141.No 32, Octubre 2013.
36. http://www.msd.es/static/section/images/ft_fosamax_70mg_tcm2353-290505.pdf
37. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61249/FT_61249.html
38. https://www.superama.com.mx/Content/images/products/img_large/0750132600199L.jpg
39. <http://www.indiapharmaexports.com/newlook/wpcontent/uploads/2012/04/fosamax-10.png>
40. https://www.vademecum.es/medicamento-actonel+semanal_ficha_26839
41. https://www.vademecum.es/medicamento-actonel_23208_2_0
42. https://www.farmalisto.com.co/77811-thickbox_default/comprar-actonel-35-mg-caja-con-4-tabletas-recubiertas-rx4-precio-4015600006525.jpg
43. https://www.farmalisto.com.mx/28672-thickbox_default/Comprar-Actonel-5-mg-Caja-Con-28-Grageas-Osteoporosis-Precio-7501165002180.jpg