

Padecimientos sistémicos que afectan el metabolismo óseo

Adolfo Preciado Solís*

RESUMEN

El esqueleto, además de sus funciones de sostén y protección de órganos, contribuye con importantes procesos metabólicos como son la hematopoyesis y la reserva de calcio y fósforo. Durante toda la vida se llevan a cabo tres funciones: Calcificación, reposo y resorción. Durante aproximadamente 40 años se forma la masa ósea pero después de esta edad predomina la resorción y por lo tanto aumenta el riesgo de fracturas. Existen factores externos o estados patogénicos que pueden obstaculizar la formación de una masa ósea óptima o acelerar la resorción. La edad en sí es un factor que progresivamente activa este proceso. Sin embargo, padecimientos como la diabetes, trastornos renales y tumores malignos, entre otros, pueden consumir en forma exagerada la masa ósea. También terapias como el uso de corticoides o inmunosupresores y algunos estilos de vida como sedentarismo y alcoholismo incrementan este proceso y ocasionan osteoporosis en forma prematura y severa.

Palabras clave: Enfermedades metabólicas, osteoporosis, paratohormona, diabetes mellitus, osteopatía renal, hipercalcemia, alcoholismo.

SUMMARY

The main functions of the skeleton are body support and organ protection. In addition, it contributes with important metabolic process like hematopoiesis and calcium and phosphorus reservoirs. Three functions are carried out during life time: calcification, rest and bone resorption. For about the 40 first years of age bone mass is gained, but after this age, bone resorption prevail over the other functions and further fractures risk increases. There are external factors or pathogenic states that can hinder the formation of an optimal bone mass or accelerate her resorption. The age by itself, is a factor that gradually triggers this process. However, diseases like diabetes, kidney disorders and malignant tumors among others, could increase the consumption of bone mass. Also therapies such as use of corticosteroids, immunosuppressive drugs administration and some lifestyles as sedentarism, alcoholism and others can increase this process and produce premature and severe osteoporosis.

Key words: Metabolic disease, osteoporosis, parathohormone, diabetes mellitus, renal osteopathy, hypercalcemia, alcoholism.

INTRODUCCIÓN

Durante la vida de cada individuo, el esqueleto humano, en realidad el de cada espécimen del sub-filo vertebrata cumple importantes funciones mecánicas como la locomoción, postura erecta, equilibrio e inserción de músculos y ligamentos. También, en áreas como el cráneo, el tórax, la pelvis y la columna vertebral,

* Médico Endocrinólogo.

Dirección para correspondencia:

Dr. Adolfo Preciado Solís
Ángulo Núm. 432, Zona Centro, Guadalajara, Jal. 44200.
Correo electrónico: preciadoss@prodigy.net.mx

contribuye a la protección de órganos o alberga tejidos como el hematopoyético. Menos obvia es su participación como un componente del engranaje metabólico encargado de preservar un medio interno estable.

Como un enorme reservorio de calcio y fósforo, es determinante para mantener estos iones, especialmente el último, dentro de un estrecho rango fisiológico indispensable para la contracción muscular, la transmisión de estímulos y la expresión intracelular de hormonas. Solamente uno por ciento del mineral óseo está disponible para estos propósitos, pero su importancia para la vida es tal que existe una compleja interacción de hormonas, células y tejidos especializados, así como un movimiento continuo de iones entre los espacios intra y extracelular. La conexión con el medio externo se da mediante los procesos de ingestión, absorción y excreción.

Las enfermedades sistémicas afectan a uno o más sistemas orgánicos y sus efectos se reflejan en todo el organismo; casi todas son crónicas e incurables y su participación en la morbilidad y mortalidad de una población cada vez más vieja es incalculable. En estos padecimientos, la afección del metabolismo óseo es inevitable y frecuentemente forma parte del cuadro clínico. Partiendo de los conceptos más generales y de los componentes clave del metabolismo óseo nos referimos a las enfermedades sistémicas genéricamente para hacer luego énfasis en las particularidades de las más distintivas.

PRINCIPIOS DEL METABOLISMO ÓSEO

La conservación de la homeostasis mineral tiene prioridad sobre el mantenimiento de la estructura del tejido óseo. Los ajustes para preservar la primera continuarán aun a expensas, por ejemplo, de la pérdida de masa ósea. En el estado saludable, ambos procesos operan en forma óptima.

El esqueleto es objeto de destrucción y reconstrucción constante durante toda la vida. En forma ordenada se dan las fases de resorción (lisis) del tejido calcificado, reposo con depósito de proteína (osteoides) y calcificación para formar hueso nuevo. Esta remodelación repara el daño permanente y permite en la etapa de crecimiento la modificación de forma y volumen del hueso. A partir de la cuarta década predomina el proceso de resorción sobre el de formación y hay una pérdida gradual de masa ósea.

Los insumos básicos para estos procesos son el calcio, el fósforo y el magnesio para la formación de cristales que inician la mineralización del tejido proteico. Las células participantes son el osteoblasto, que produce la proteína; el osteoclasto, que disuelve los cristales, y el osteocito, un osteoblasto modificado y atrapado en el tejido calcificado. Este último tiene numerosas proyecciones y una enorme superficie que permite el intercambio de iones, indispensable en la homeostasis mineral. La calcificación de la proteína requiere concentraciones óptimas de calcio, fósforo y magnesio.¹

La paratohormona (PTH), la calcitonina (CT) y la vitamina D3 (VD3) ejecutan el control hormonal de la osteogénesis y la homeostasis mineral. El objetivo final de la PTH es mantener la concentración del Ca en la sangre, lo que se lo-

gra por su efecto sobre el hueso, específicamente al estimular a los osteoclastos que llevan a cabo la resorción ósea y con ello la liberación de este ion en sangre. En el riñón favorece la reabsorción del Ca; la excreción de fósforo y la síntesis de VD3; a través de este efecto, en el intestino estimulan la absorción del ion. En dosis pequeñas estimula la formación de hueso.

La CT actúa de manera opuesta disminuyendo el calcio sérico, ya que estimula su excreción renal. El efecto principal de la VD3 es la absorción intestinal de Ca. Éstas y otras hormonas tienen receptores en las células óseas, principalmente en el osteocito.

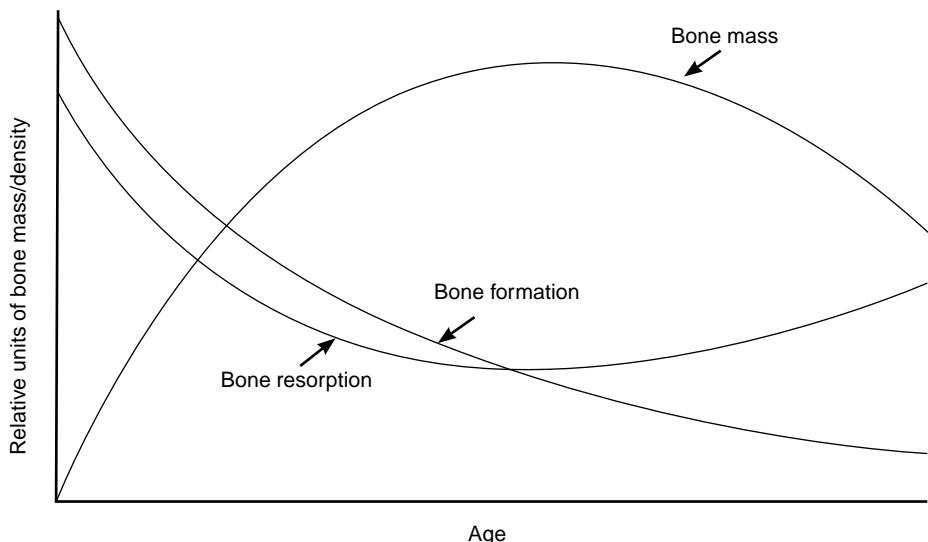
Las implicaciones clínicas derivadas de lo anterior son múltiples y las posibilidades de enfermedad numerosas. En síntesis, el exceso de PTH produce hipercalcemia e hipofosfatemia, así como desmineralización ósea. El déficit de esta hormona ocasiona disminución de la calcemia y elevación del fósforo. La insuficiencia de VD3 disminuye el aporte de Ca y ocasiona defectos en la estructura del hueso, como ocurre en el raquitismo. Los estados catabólicos disminuyen la proteína en la que se depositan los cristales minerales produciendo osteoporosis.²

EFFECTOS DE LA EDAD Y LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

La edad no es más que el acúmulo de unidades temporales, días, meses, años, durante la existencia hacia su fin natural. Sus efectos sobre el esqueleto, más acentuados a partir de la cuarta década, son importantes y en algunos casos devastadores. La pérdida de masa ósea se deriva directamente de la edad y la suma de otros factores la intensifica (*Figura 1*). En mujeres postmenopáusicas, un estudio mostró que el riesgo de fractura se incrementó con la edad, independientemente de la masa ósea.³ En pocas palabras, el ser humano acumula masa ósea durante cuatro décadas para luego perderla gradualmente en lo que le queda de vida. El máximo de masa ósea logrado depende de factores genéticos, nutricionales, estado de salud y hábitos. El ejercicio físico, especialmente el golpeteo rítmico de actividades repetidas —correr, saltar— estimula mecanosensores en el hueso y promueve su elongación, en niños y jóvenes, y fortalecimiento en los adultos. Este efecto es selectivo para las regiones que reciben el máximo de estimulación.^{4,5}

Todas las enfermedades sistémicas afectan la osteogénesis. Las afecciones agudas severas producen una pérdida masiva de masa ósea por el estado catabólico y el efecto humorar de varias sustancias: hormonas, citocinas, interleucinas y otras. En condiciones ideales, la recuperación es total; en otros casos puede haber secuelas permanentes. La rehabilitación y el ejercicio tempranos son fundamentales.

Las enfermedades sistémicas en la infancia y la adolescencia limitan o detienen el proceso de acumulación de masa ósea normal durante ese periodo tan importante, lo que ensombrece el futuro, ya que cuando se inicia el proceso de desmineralización mencionado, éste se enfrentará con reservas menores y sus efectos serán más acentuados. Numerosos estudios realizados en niños y jóvenes



Tomado de: 1. Deftos LJ: Clinical Essentials of Calcium and Skeletal Metabolism, Professional Communication Inc, First Edition, pp. 1-208, 1998.

Figura 1. Durante la cuarta década, la resorción ósea sobrepasa a la formación de hueso y se inicia la pérdida progresiva de masa ósea.

trasplantados, en hemodiálisis, con neoplasias, con fibrosis quística, con enfermedades respiratorias y muchas otras, muestran pérdida de la densidad esquelética. En algunos casos, a los efectos de la enfermedad se suman los del tratamiento como el uso de esteroides, radiaciones o quimioterapia. En otros existen problemas nutricionales, como malabsorción por déficit de VD3, insuficiencia hormonal —estrógenos y andrógenos— o ingreso calórico insuficiente. Los resultados pueden ser deformidades permanentes o una talla final menor a la esperada.⁶⁻⁹

Durante el proceso normal de envejecimiento, de la sexta década en adelante, cuando ya se inició la desmineralización antes descrita, diversos factores se suman a ésta y la intensifican. Enfermedades crónicas sistémicas, muchas presentes durante años, empeoran y se agregan a otras de aparición posterior. Existen, además, aspectos psicosociales negativos como abandono, desnutrición, depresión y falta de ejercicio y de atención médica, que empeoran la calidad de vida y finalmente el efecto de medicamentos corticoesteroideos, diuréticos, antineoplásicos y otros. Es común en esta edad la insuficiencia de masa muscular, la cual, a su vez, disminuye la masa ósea.^{10,11}

La agregación de todos estos factores resulta en una pérdida progresiva del mineral esquelético. El anciano adelgazado, pequeño y encorvado es extraordinariamente frágil e inclusive los traumatismos leves pueden tener consecuencias fatales. Analizaremos en seguida los efectos sobre el hueso de las enfermedades sistémicas más significativas o frecuentes.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica, crónica y progresiva. Con el tiempo daña prácticamente todos los órganos. En nuestro país es una de las causas más importantes de enfermedad y de muerte. El espectro de daño al tejido óseo en las personas diabéticas es variado. En la diabetes tipo 2, durante los primeros años de evolución y en pacientes jóvenes no existe un efecto significativo. Por el contrario, algunos reportes muestran no sólo una masa ósea normal, sino superior a la de grupos testigo.¹² Este resultado inesperado parece estar relacionado con el hiperinsulinismo que es a su vez secundario a la resistencia a la insulina, característica de esta etapa de la enfermedad. Este defecto es hereditario y está presente hasta diez años antes de que la enfermedad se diagnostique. La insulina es intensamente anabólica y estimula la formación ósea. A medida que los años transcurren, los pacientes pasan gradualmente al estado opuesto y tienen deficiencia de insulina. Al mismo tiempo, comienzan a presentar los efectos de la edad y otras enfermedades. La suma de estas situaciones produce una pérdida progresiva del tejido óseo y el incremento proporcional en el riesgo de fracturas. Los pacientes con diabetes tipo 1, por el contrario, tienen deficiencia de insulina desde la aparición de la enfermedad, por lo que presentan una masa ósea disminuida tempranamente, con las consecuencias predecibles a lo anterior. En ambos tipos de la enfermedad, cuando ésta se complica con insuficiencia renal, aparece otro cuadro que se describirá en seguida.^{13,14}

OSTEOPATÍA RENAL

Es una afección compleja del tejido óseo que acompaña a la insuficiencia renal. Las posibilidades terapéuticas que permiten una mayor sobrevida a pacientes con insuficiencia renal (IR), inclusive en etapas avanzadas (ESKD) permitió el reconocimiento de las diversas maneras en las que se ve afectado el tejido óseo. Se dilucidó primero la naturaleza del hiperparatiroidismo secundario, resultado de la hipocalcemia, a su vez consecutiva a la deficiencia de vitamina D, que es un efecto directo del daño renal, ya que este órgano participa en la síntesis de su metabolito activo el 1,25 dihidroxcolecalciferol. La hipovitaminosis D produce disminución en la absorción intestinal de calcio. La hipocalcemia resultante estimula la secreción de hormona paratiroidea (HPT) con aumento en la remodelación y la descalcificación ósea. La disminución de calcio sérico conduce a una disminución en el depósito de cristales minerales en la base proteica. En los niños se denomina raquitismo y en los adultos osteomalacia (OM). Recientemente se ha identificado la enfermedad ósea adinámica, resultado de una supresión excesiva de PTH por el tratamiento con calcitriol y altas dosis de Ca. Los niveles excesivamente bajos de PTH resultan en un hueso con baja remodelación. Esta condición en la que el movimiento de calcio entre el líquido extracelular y el hueso en ambas direcciones se reduce al mínimo. La acumulación de calcio en el exterior puede provocar calcificación tisular, principalmente del sistema cardiovascular, con un incremento en la mortalidad e inclusive en la dolorosa y difícil de tratar «calcifilaxis» o depósitos cutáneos de

calcio. Se puede encontrar toda la variedad de lesiones y muchos pacientes pueden desarrollar enfermedad ósea mixta. Finalmente, el inicio tardío de la terapia con VD3 (calcitriol) para el hiperparatiroidismo por hiperplasia glandular, que es la lesión inicial, puede permitir su transformación a lesiones nodulares (adenomas) que requieren paratiroidectomía. La osteopatía renal es común en la insuficiencia renal y contribuye a la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.^{15,16}

HIPERCALCEMIA Y TUMORES MALIGNOS

Es bien conocida la presencia de hipercalcemia asociada a diversas neoplasias. Es más frecuente en cáncer de mama y pulmón, pero puede presentarse en una amplia variedad de tumores. Recientemente se ha descrito también en procesos no malignos con anormalidades de mediadores inflamatorios y citotóxicos.

Hace más de dos décadas se postulaba la hipótesis de que en la mayoría de los casos la hipercalcemia era consecuencia directa de una invasión metastásica del tejido óseo o de la producción de análogos de la PTH por el propio tejido tumoral. Sin embargo, hoy se sabe que esta última es en realidad una situación infrecuente, ya que desde 1987 se identificó un análogo normal y frecuente de la PTH que se denominó proteína relacionada a la PTH o PTHrP, que en la etapa fetal es activa y tiene efectos importantes en el desarrollo óseo y aunque esta sustancia es suprimida en gran medida después del nacimiento, puede conservar funciones estimulatorias sobre las células óseas después de esta etapa. También puede unirse al receptor primario de la PTH, el PTHR1 y replicar prácticamente todas las funciones de la hormona nativa; otra posibilidad es que se una a receptores accesorios (PTHR2).

En la actualidad se sabe que la PTHrP es la mediadora química en la mayor parte de los casos de hipercalcemia asociada a tumores malignos. Esta proteína es producida y activada por diversas sustancias tumorales y al unirse con el receptor estimula la remodelación ósea en su fase de resorción produciendo hipercalcemia.

A diferencia de la situación normal en que el calcio elevado inhibe este proceso, el tejido neoplásico está naturalmente fuera de los controles biológicos normales y no responde a la inhibición esperada. En estos casos la medición de PTH normal muestra niveles disminuidos o ausencia total de la sustancia, lo que originalmente despertó sospechas de la presencia de un péptido diferente. Es probable que la PTHrP sea también responsable de la hipercalcemia ocasional en procesos no neoplásicos, pero con hiperactividad inmunológica como el lupus eritematoso sistémico.¹⁷⁻¹⁹

ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA

Es frecuente observar una disminución de la masa ósea en personas con enfermedades respiratorias, por lo que además tienen un riesgo elevado de fracturas. En un estudio reciente, los pacientes con enfermedad pulmonar crónica presentaron osteoporosis (índice T < -2.5 en fémur y columna) hasta cinco veces más frecuentemente que en los testigos.

Muchos de estos individuos reciben terapia crónica con corticoesteroides, tanto inhalados como sistémicos, sin que la administración por inhalación demuestre alguna protección contra la desmineralización. Los pacientes que reciben estos compuestos tienen un riesgo hasta nueve veces mayor. Sin embargo, la osteoporosis se presenta en la neumopatía crónica inclusive en pacientes que no han recibido corticoterapia, ya que éstos presentan un riesgo cuatro veces superior al esperado, por lo que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica deben ser considerados para la práctica de estudios como densitometría ósea para la detección y tratamiento temprano de osteoporosis y reducción del riesgo de fracturas.

El tabaquismo, por sí mismo, es un factor de riesgo para osteoporosis, ya que este hábito está presente antes o durante la enfermedad respiratoria y su efecto aditivo empeora obviamente el riesgo de osteopenia y osteoporosis.^{20,21}

ALCOHOLISMO E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La ingestión de alcohol parece tener un efecto bifásico en el metabolismo óseo. Se ha reportado que la ingestión moderada de alcohol no es nociva e incluso es ligeramente benéfica para la salud ósea. Sin embargo, esto se ha comprobado solamente de manera limitada en mujeres postmenopáusicas y de ninguna manera debería tomarse como una justificación para el consumo de bebidas alcohólicas. Por otro lado, está claro que la ingestión crónica de estas bebidas tiene un efecto directo sobre el hueso, produciendo disminución significativa en su densidad, lo cual se ha demostrado mediante densitometrías.

La mayor incidencia de fracturas en consumidores habituales de alcohol puede reflejar una tasa más alta de traumatismos y desnutrición. No obstante, la desmineralización es demostrable incluso en ausencia de trauma, ya que la ingestión excesiva y frecuente de alcohol, finalmente producirá insuficiencia hepática, la cual se asocia también a osteoporosis, inclusive en pacientes no alcohólicos, ya que los pacientes con esta enfermedad cursan frecuentemente con desnutrición y deficiencia de vitamina D, lo que disminuye la absorción de calcio y puede producir hiperparatiroidismo secundario.^{22,23}

CONSIDERACIONES FINALES

Es imposible plasmar en este breve espacio todo lo concerniente a un tema tan complejo. Es importante agregar que la anorexia nerviosa y el hipertiroidismo, así como el tratamiento del hipotiroidismo con hormonas tiroídeas también puede causar pérdida de masa ósea, que la osteoporosis y la ateroesclerosis parecen tener un fondo patogenético común y que las enfermedades sistémicas afectan el metabolismo óseo en diferentes formas, por lo que es importante insistir en que los malos hábitos de vida, como son una alimentación deficiente, el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y algunos medicamentos son factores determinantes en la génesis de este problema, por lo que es importante controlarlos para su prevención.²⁴⁻²⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Baron R. Chapter 1. Anatomy and ultrastructure of bone. *Histogenesis, growth and remodeling*. En: ENDOTEXT Publication online. Updated May 13, 2008.
2. Delfos LJ. *Clinical Essentials of Calcium and Skeletal Metabolism*. Professional Communication Inc., 1998: 1-208.
3. Siris E, Brenneman S, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int* 2006; 17(4): 565-574.
4. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H. Effect of Starting Age of Physical Activity on Bone Mass in the Dominant Arm of Tennis and Squash Players. *Ann Intern Med* 1995; 123(1): 27-31.
5. Colletti L, Edwards J, Gordon L, et al. The effects of muscle building exercise on bone mineral density of the radius, spine and hip in young men. *Calcif Tissue Int* 1989; 45(1): 12-14.
6. Czernichow P, Dunger DB, Savage MO. Growth and Metabolic Disorders in Chronic Paediatric Diseases. Proceedings of a workshop. Cambridge, United Kingdom. December 10-11, 2001. *Horm Res* 2002; 58, Suppl. 1: 1-89.
7. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001 84(4): 363-368.
8. Carpenter P, Hoffmeister P, Chesnutt CH 3rd, et al. Bisphosphonate therapy for Reduced Bone Mineral Density in Children with Chronic graft-versus-host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(6): 683-690.
9. Abrams S, O'Brien KO. Calcium and Bone Mineral Metabolism in Children with Chronic Illnesses. *Annu Rev Nutr* 2004; (24): 13-32.
10. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and Bone Mass as predictors of Fractures a Prospective Study. *J Clin Invest* 1988; 81(6): 1804-1809.
11. Perry HM 3rd, Bernard M, Horowitz M, et al. The effect of aging on bone mineral metabolism and bone mass in Native American Women. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(11): 1418-1422.
12. Acosta CA, Navarro DD, Díaz SC. Calidad del hueso en mujeres de edad mediana con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* 2008 19(1):
13. Levin ME, Bousseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 294(5): 241-245.
14. Rishaug U, Birkeland Kl, Falch J, Vaaler S. Bone mass in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55(3): 257-262.
15. Llach F, Fernández E. Overview of renal bone disease. Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: 113-119.
16. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 1116 -1159.
17. Ureña P. El receptor PTH/PTH RP. Implicaciones Biológicas. Nefrología 2003; XXIII Suplemento 2.
18. Budayr A, Nissensohn R, Klein R. Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1989; 111(10): 807-812.
19. Grill V, Ho P, Body J, Johanson N. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6) 1309-1315.
20. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116 (6): 1616-1624.
21. Porter SE, Hanley EN. The Musculoskeletal Effects of Smoking. *J Am Acad Orthop Surg* January/February; 9 (1): 9-17.
22. Carey E, Balan V. Metabolic Bone Disease in Patients with Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports* 2003; 5: 71-77.
23. Sorrell MF. Effects of alcohol consumption on bone metabolism in elderly women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(5): 1073.
24. Whitney C, Warburton DE, Frohlich J, Chan SY, McKay H, Khan K. Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked? *Sports Med* 2004; 34(12): 779-807.
25. Soyka L, Grinspoon S, Levitsky L. The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 84(12): 4489-4496.
26. B Uzzan J, Campos M, Cucherat P, Nony JP. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996; 81: 4278-4289.
27. Toh SH, Clauchi BC, Brown PH. Effect of Hyperthyroidism and Its Treatment on Bone Mineral Content. *Arch Intern Med* 1985; 145(5): 883-886.