



Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica

José Pedro Arzac Palumbo*

* Médico Endocrinólogo. Adscrito a la Unidad de Densitometría de Mérida Sur. Miembro Fundador. Asociación Mexicana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.

Correspondencia:
E-mail: parzac@internext.com.mx

Fecha de recepción: Mayo 2000
Fecha de aceptación: Junio 2000

Resumen

La fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica es un problema complejo que presenta un reto a la medicina moderna, al igual que otras patologías multifactoriales complejas, por la gran variedad de elementos que intervienen en ellas, algunas de ellas ya conocidas y otras muchas por descubrir. Hasta el momento la investigación se ha orientado hacia los factores genéticos, la ingesta de calcio, estrógenos, prostaglandinas, citocinas, factores de crecimiento similares a la insulina, óxido nítrico y otras.

Palabras clave: Osteoporosis, posmenopausia, fisiopatología.

Abstract

Posmenopausal osteoporosis physiopathology is a complex problem which poses an enormous challenge to modern medicine, like other multifactorial pathologies because a wide variety of substances are involved, much of them are intensively investigated in different parts of the world today and are well known, others are still ignored and await to be discover in the future. Research is involved today in genetic factors, calcium, estrogens, prostaglandins, cytokines, insulin-like growth factors, nitric oxide and others.

Key words: Osteoporosis, postmenopause, physiopathology.

La investigación de la fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica ha tenido avances importantes en los últimos 20 años. La fisiopatología es incierta todavía pero se sugiere que en su desarrollo tienen un papel importante, el calcio, los estrógenos, las citocinas, las prostaglandinas, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF'S), el óxido nítrico, las prostaglandinas y las integrinas.

FACTORES GENÉTICOS

Se han sugerido también los factores genéticos como parte de esta fisiopatología ante la observación repetitiva que las mujeres de raza negra tienen menos osteoporosis que las de raza blanca, que las mujeres presentan más el problema que los varones y que en unos países la enfermedad es más frecuente que en otros.¹ Varios artículos publicados en la literatura muestran que las hijas de madres con osteoporosis tienen menos masa ósea que las

hijas de madres sin osteoporosis.² El grupo del Dr. Recker de la Universidad de Creighton en Omaha, Nebraska, reporta por primera vez evidencia directa que las fracturas de Colles tienen una genética determinante.³

Los genes y los productos de los genes que regulan la ganancia temprana y la pérdida tardía de la densidad mineral ósea (DMO) no se conocen aún. Las asociaciones reportadas entre polimorfismos del receptor de la vitamina D, del receptor de estrógenos y de los genes de la colágena tipo 1 han sido inconsistentes y contradictorios.⁴

TEORÍA DEL CALCIO

En 1960 Nordin propuso que la causa de la osteoporosis posmenopáusica es la deficiencia de calcio. En la menopausia la absorción intestinal de calcio disminuye y la excreción urinaria de calcio aumenta lo que crea un balance negativo de calcio que lleva a la mujer a una disminución generalizada del esqueleto.⁵ El estudio clásico de Matkovic

y cols. en que encontraron una osteoporosis más severa en una región de Yugoslavia que ingería menos calcio, que en otra región que ingería mayor cantidad fue demostrada por otros autores.⁶ Numerosos estudios prospectivos que demostraron que la ingesta elevada de calcio conservaba la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, dicha teoría se ha debilitado por otros estudios que han demostrado que la ingesta de calcio sólo de calcio no ha detenido la pérdida de masa ósea. Los defensores de esta teoría argumentan que los fracasos en los estudios de pacientes que al ingerir calcio no mantuvieron su masa ósea es porque no se venció el umbral intestinal de calcio.⁷ Las pacientes depletadas de calcio lo absorben mejor que las saturadas del mismo. La absorción durante los alimentos es mejor que si se ingiere retirado de los mismos. El citrato o citrato-malato de calcio puede ser más biodisponible que el carbonato de calcio. Un calcio que penetre la barrera intestinal puede cambiar el umbral y ejercer efectos muy favorables. La eliminación urinaria de calcio es dependiente del sodio y de la proteína, el aumento de 40 g de proteína animal, incrementa el calcio urinario en 40 mg aproximadamente y el aumento de 2.3 g de sodio produce el mismo efecto. Por este motivo los defensores de la teoría del balance negativo de calcio como el factor etiopatogénico de la osteoporosis posmenopáusica han insistido en la nutrición estable en el contenido de proteína y sodio, sugiriendo la administración de tiazidas y suplementos elevados de calcio para frenar la resorción ósea y mantener el balance de calcio en 0. Sin embargo, hasta el momento ningún investigador ha logrado reducir las fracturas en más de un 50% administrando por 10 o más años cantidades elevadas de calcio. Actualmente sabemos que se requiere vitamina D, para su mejor absorción, y aún así, en múltiples estudios, cuando se administra calcio y vitamina D, pero sin estrógenos, la masa ósea tiende a reducirse. El calcio, ya sea en la dieta o en forma de citrato o carbonato, es considerado esencial en cualquier tipo de tratamiento, pero siempre concomitante con vitamina D, para lo cual no se puede considerar por sí mismo un tratamiento como único paso de tipo preventivo y menos curativo.

TEORÍA DE LOS ESTRÓGENOS

La clara demostración de Allbright, que al administrar estrógenos, se revertía el balance negativo de calcio en mujeres posmenopáusicas, ha sido confirmada en repetidas ocasiones, comprobando que restablecen la absorción intestinal de calcio, detienen el exceso de su eliminación e incrementan la masa ósea.⁸ Disminuyen la frecuencia de fracturas óseas al ingerirse constantemente por 10 o más años. Por otro lado, está demostrado que no es el único factor en la patogenia de la osteoporosis

posmenopáusica, ya que un 20% de las mujeres que ingieren estrógenos, continúan perdiendo masa ósea y un 50% de las mismas se fracturan.

Uno de los mecanismos por el cual los estrógenos detienen o mejoran la masa ósea y reducen 50% las fracturas es la normalización de la 1' alfa hidroxilasa renal lo que restablece los niveles de 1,25 OH vitamina D (calcitriol), el cual se fija a sus receptores celulares en la mucosa intestinal, estimulando la absorción activa intestinal de calcio y se adhiere al túbulos contorneado renal aumentando la reabsorción de calcio, manteniendo así un balance normal de calcio.⁹

ESTRÓGENOS, CITOCINAS Y OTROS FACTORES

la deficiencia estrogénica causada por diferentes mecanismos, como menopausia, ooforectomía, hipoestrogenismo secundario al ejercicio excesivo de las mujeres que realizan maratones, o malnutrición secundaria a anorexia nervosa, producen pérdida importante de masa ósea, por incremento en la resorción, lo cual es reversible con la administración de estrógenos.

Parece, por otro lado, existir una relación estrecha entre el remodelado óseo y la actividad hematopoyética de la médula ósea; los progenitores de los osteoclastos son de origen hematopoyético, en la línea monocito-macrófagos y son reclutados de la médula ósea. Las citocinas producidas por células de la médula ósea afectan el remodelado óseo, por mayor resorción de los osteoclastos como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α (IL-1, IL-6 y TNF α) y la interleucina 7, la cual administrada a ratones de investigación, se ve que aumenta los linfocitos β, los cuales se han asociado también con incremento de la resorción ósea por aumento de osteoclastos. En el ratón castrado u ooforectomizado se aumentan los linfocitos β, los cuales disminuyen con la administración de estrógenos. Se concluye que las citocinas y el aumento de linfocitos β, al igual que el déficit de estrógenos, aumenta la producción de osteoclastos y por ello incrementa la resorción ósea, en animales de investigación.¹⁰

El incremento de resorción ósea puede suceder porque los osteoclastos maduros se activan o porque se producen nuevos osteoclastos. La activación de osteoclastos maduros está cuestionada actualmente, pero la producción acelerada de nuevos osteoclastos ha sido claramente demostrada, y es cuantitativamente el factor más importante en la resorción ósea producida por citocinas y deficiencia de hormonas. Otros factores osteotróficos como la interleucina 11 y los factores estimuladores de colonias (CSF) como los macrófagos (M-CSF), y los granulocitos-macrófagos (G-M CSF) participan al aumentar la acción osteoclástica, induciendo las

células del estroma y la producción de las células preosteoclásticas en la diferenciación del osteoclasto.⁹ Datos recientes indican que la producción de M-CSF por las células del estroma y del osteoblasto se incrementa por factores que reabsorben hueso como 1,25 dihidroxivitamina D, Parathormona (PTH), IL-1, o TNF α. Diversos trabajos publicados sugieren que GM-CSF estimulan el crecimiento de osteoclastos humanos, a diferencia del ratón en el que no tienen ningún efecto, sobre los osteoclastos. La interleucina 18 (IL-18), promueve la producción de interferón-γ (IFN-γ) por los linfocitos. En cultivos de osteoclastos de ratones la IL-18 inhibe poderosamente la osteoclastogénesis estimulada por 1,25-dihidroxivitamina D, PTH, PGΕ2, IL-1, o IL-11. La IL-18 al inducir la producción de IFN-γ y GM-CSF por los linfocitos T inhibe la formación de osteoclastos. Los factores que regulan la producción de IL-18 por las células del estroma, por los osteoblastos y los linfocitos T no se han elucidado. La modulación producida por IL-18 en la producción de GM-CSF por los linfocitos T ha despertado un gran interés en la participación de éstos en el hueso. Los linfocitos T tienen receptores a 1,25-dihidroxivitamina D, PTH y calcitonina.

Uno de los efectos principales de los estrógenos es inhibir la proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoclastos. Sin embargo, el mecanismo preciso de estos efectos y las células blanco de los estrógenos no se han precisado. Los receptores de los estrógenos se manifiestan en células mononucleares del estroma y osteoblastos, precursores de los osteoclastos y osteoclastos maduros. De modo que los estrógenos pueden suprimir la osteoclastogénesis regulando una o varias de las células involucradas en este proceso. Los datos acumulados sugieren que al menos la producción de 5 factores IL-1, IL-6, TNF α, el complejo receptor IL-6, M-CSF y GM-CSF se incrementan en la ausencia de estrógenos aumentando el remodelado y la resorción ósea a través de los osteoclastos.¹¹

Los estrógenos y el agonista-antagonista estrogénico "raloxifeno" estimulan el factor transformador de crecimiento B (TGF-B) en la expresión del gene de los osteoblastos, sugiriendo que puede ser un mediador importante de los efectos estrogénicos del hueso.

El TGF-B inhibe la formación y la actividad de los osteoclastos *in vitro* e *in vivo* y ha demostrado ser un factor de acoplamiento local inhibiendo a los osteoclastos y simultáneamente promoviendo la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Se le considera un factor anabólico. Junto con los estrógenos el TGF-B promueve la apoptosis de los osteoclastos limitando así el potencial de resorción ósea de los osteoclastos nacientes.¹²

En el borde rugoso de los osteoclastos se han encontrado proteínas que los pegan a la matriz ósea para di-

gerirla y están constituidas por los aminoácidos arginina-lisina y ácido aspártico. (RGD) se les ha llamado integrinas y se ha observado que se unen al receptor de vitronectina, caracterizando 2 de ellas la alfa vβ3 y la alfa vβ5.¹³

Una característica muy peculiar del osteoclasto es su capacidad de polarizar las proteínas de la matriz ósea y se ha sugerido que en esta función las integrinas tienen un papel relevante.

El óxido nítrico se ha estudiado intensamente en los últimos tiempos como otro regulador local en el metabolismo óseo y en la actividad celular ósea. El óxido nítrico (ON) se genera de la L-arginina por varias isoenzimas de la sintetasa del óxido nítrico (NOS).

Las isoenzimas del óxido nítrico que se expresan en los osteoblastos y osteoclastos son la endotelial (eNOS) y la inducible (iNOS) siendo la eNOS la que tiene una actividad predominante en el hueso normal.

La investigación con ratones genéticamente deficientes de sintetasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) ha demostrado claramente la ausencia de osteoformación. Se han estudiado su efecto en ratones ooforectomizados y ha demostrado prevenir la pérdida de masa ósea igual que los estrógenos, inhibiendo al osteoclasto a través de la IL-1. En octubre de 1999 investigadores de Galveston, Texas, demostraron por primera vez que la crema de nitroglicerina (donador de óxido nítrico) inhibió la osteodestrucción en mujeres ooforectomizadas con la misma eficacia que los estrógenos durante 1 año de tratamiento.¹⁴

FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA

La mayoría de las células del organismo tienen la capacidad de sintetizar y liberar los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) I y II para funciones endocrinas, autocrinas y paracrinas. La suma del contenido total de IGFs del organismo se encuentra almacenada en dos grandes pozas, la intravascular que es regulada principalmente por hormona de crecimiento (HC) y la extravascular que es regulada por factores paracrinos y autocrinos. Los IGFs se unen a proteínas específicas (IGFBPs) que las transportan a las células y a sus receptores tipo 1 (tirosoquinasa) y tipo II (manosa 6 fosfato), siendo el tipo 1 el crucial para las acciones de diferenciación y proliferación.

Los 3 tipos de IGFBPs más estudiadas son la IGFBP-3, 4 y 5.¹⁵

IGF-1 y 2 se sintetizan en los osteoblastos. Se ha demostrado que en los osteoblastos y los osteoclastos hay receptores a IGF-1 y 2. Se almacenan en la matriz mineral segundo reservorio más grande del organismo después del hígado. La liberación de IGFs del hueso y de IGFBPs durante la resorción ósea estimula el reclutamiento de los preosteoblastos y las células de revestimiento. Estimulan la síntesis de colágena del esqueleto e inhiben la

colagenasa y la IGFBP-4 regulada por la PTH. Se unen en la matriz ósea por la IGFBP-5 que une a la hidroxiapatita.

A la fecha varios trabajos realizados en mujeres posmenopáusicas fracturadas han demostrado niveles menores de IGFs en comparación con las controles. En mujeres jóvenes con osteoporosis idiopática se han encontrado niveles bajos de IGF-1 pero no de IGFBP-3.¹⁷

La hormona humana recombinante de IGF-1 se ha usado en períodos de corto plazo, 7 y 14 días en mujeres posmenopáusicas no osteoporóticas por vía subcutánea y por infusión IV y se ha observado en los marcadores de remodelado óseo un aumento en la formación y osteodestrucción, con predominio en la osteoformación.¹⁵

En resumen, una gran variedad de factores genéticos, ambientales y sustancias químicas derivadas de la médula ósea del osteoblasto y del osteoclasto están involucrados en el proceso de resorción ósea incrementada en la osteoporosis posmenopáusica. Su confirmación en seres humanos y no sólo en animales de laboratorio, promete elucidar un mejor conocimiento de la fisiopatología del problema y nuevos recursos terapéuticos para tratar este padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tobias JH, Cook DG, Chambers TJ, Dalzell N. A comparison of bone mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. *Clinical Science* 1994; 87: 587-591.
2. Barthe N, Basse-Cathalinet B, Meunier PJ, Ribot C et al. Measurement of bone mineral density in Mother-Daughter pairs for evaluating the family influence on bone mass acquisition: A GARIO Survey. *Osteoporos Int* 1998; 8: 379-384.
3. Deng HW, Chen WM, Recker S et al. Direct evidence of genetic determination of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; Suppl 1: 1171.
4. Seeman E, Hooper JL, Young NR et al. Do genetic factors contribute to associations between muscle strength, fat-free mass and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996; 270: E320-7.
5. Nordin BEC. Osteomalacia, osteoporosis, and calcium deficiency. *Clin Orthop* 1960; 17: 235-58.
6. Morris HA, Need AG, Horowitz M et al. Calcium absorption in normal and osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 240-3.
7. Morris HA, Need AG, Horowitz M et al. Calcium absorption in normal and osteoporotic postmenopausal bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 240-3.
8. Allbright F, Reifestein S Jr. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465-2468.
9. Suda T, Miyaura C. Pathogenesis of bone loss due to estrogen deficiency. *Osteoporos Int* 1997; (Suppl. 3): S43-S46.
10. Pacifici R. Review. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.
11. Takahashi N, Udagawa N, Akatsu T et al. Role of colony stimulating factors in osteoclast development. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 977-85.
12. Chenu C, Pfeilschifter J, Mundy GR, Roodman GD. Transforming growth factor β inhibits formation of osteoclast-like cells in long term human bone marrow cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5683-7.
13. Teitelbaum SL, Tanaka H, Mimura M et al. Integrins and osteoclast polarization. *Osteoporos Int* 1997; (Suppl. 3): S54-S56.
14. Sunil JW. Effects of nitric oxide donor, nitroglycerin, on prevention of osteoporosis in humans. A clinical study. *J Bone Miner Res* 1999; Suppl 1: SA389.
15. Rosen CJ, Donahue LR. Insulin growth factors: Potential therapeutic options for osteoporosis. *Trends Endocrin Metab* 1995; 6: 235-240.
16. Schussheim DH, Kulak CAM, Kurland E et al. Decreased serum insulin-like growth factor-1 levels are associated with low bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1999; Suppl 1, SA328.
17. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1, but not IGFBP3, is a strong predictor of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; Suppl: T267.