

Artículo de Revisión

OSTEOPOROSIS. FISILOGIA Y PATOLOGIA

José Luís Coloma ⁽¹⁾, Cristina Ros ⁽¹⁾, Camil Castelo-Branco ⁽²⁾

1. INTRODUCCION

En 1993, en el ámbito de una conferencia de consenso se definió la osteoporosis como una enfermedad metabólica ósea caracterizada por un descenso de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento del riesgo de fractura¹. Esta es la llamada definición antigua de la osteoporosis. En el año 2001, en una nueva conferencia de consenso llevada a cabo en el seno del panel de expertos en la prevención de osteoporosis, del National Institutes of Health (USA), la osteoporosis se definió como un trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea², que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas.

Para conocer, diagnosticar, prevenir y tratar la osteoporosis es preceptivo conocer la fisiología del hueso, no sólo como elemento único que permite funciones como el movimiento, sino también como sistema, ya que el conjunto del esqueleto supone un elemento vivo y dinámico, determinante en la homeostasis del organismo. Así, el hueso es un tejido conjuntivo que tiene tres funciones principales:

- Función mecánica y locomotora, como mecanismo de apoyo y lugar de inserción muscular.
- Función protectora de los órganos vitales y de la médula ósea.
- Función metabólica, como reserva de iones de calcio y fósforo, básicos para el mantenimiento de la vida³.

Estructuralmente, los huesos están divididos en varias partes: dos extremos distales más anchos denominados “epífisis”, una zona media de forma cilíndrica llamada “diáfisis” y una zona intermedia en la que se produce el crecimiento, denominada “metáfisis”. El tejido óseo se divide en dos variedades: el tejido óseo cortical y el tejido

óseo trabecular o esponjoso; el tejido óseo cortical se halla básicamente en los huesos largos y en la periferia de los huesos esponjosos. El hueso cortical y el hueso trabecular están compuestos por las mismas células y los mismos elementos de la matriz extracelular, pero tienen diferentes proporciones y funcionalidades. Su principal diferencia por lo que respecta a la estructura es cuantitativa: el 80-90% del volumen del hueso cortical está calcificado, frente a solo el 15-25% del hueso trabecular.

2. COMPONENTES DEL HUESO

El hueso está compuesto básicamente por la matriz ósea mineral y un componente celular en el cual los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos juegan un papel muy importante.

2.1 Matriz Osea Extracelular*a) Componente Orgánico*

Está compuesto por fibras colágenas y no colágenas. Las fibras colágenas tipo I constituyen el 90% de las proteínas del hueso. Sobre estas fibras colágenas y en el interior de ellas se observan cristales fusiformes de Hidroxiapatita [$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2(\text{OH})_2$].

Colágeno: El colágeno Tipo I corresponde a una molécula de triple hélice que contiene dos cadenas alfa I idénticas y una cadena alfa II. Las cadenas Alfa del colágeno están constituidas básicamente de glicina, prolina e hidroxiprolina. El colágeno tipo I es la proteína más abundante, sirve de entramado, une y orienta otras proteínas que provocan la nucleación de la sedimentación de la hidroxipatita. Las alteraciones en los genes del colágeno Tipo I son causantes de enfermedades como la Osteogénesis imperfecta. Otros componentes colágenos descritos en el hueso pero en menor proporción son el colágeno Tipo X en la que sus mutaciones provocan la condroplasia de Schmid, el colágeno tipo III que parece regular el grosor de las fibras colágenas, las mutaciones en humanos explican los diferentes tipos de la enfermedad de Ehlers-Danlos⁴.

⁽¹⁾Médico Residente de Ginecología y Obstetricia, ⁽²⁾Consultor Sénior de Ginecología y Obstetricia. Profesor Titular de Universidad.

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Proteínas no colágenas: Las proteínas no colágenas (PNC) constituyen aproximadamente el 10-15% del total de las proteínas óseas. Las dos PNC exógenas a la matriz ósea proceden fundamentalmente del suero y son la albúmina y la alfa2-HS-glicoproteína. Estas proteínas son ácidas y se unen a la matriz extracelular debido a su afinidad a la hidroxiapatita, constituye aproximadamente una cuarta parte de las PNC. Las células formadoras de hueso a parte de colágeno también sintetizan PNC endógenas, estas son:

- *Proteoglicanos*: son macromoléculas que contienen cadenas laterales de polisacáridos ácidos unidos a una proteína central principal. Están formados por múltiples repeticiones de leucina y ácido hialurónico. Durante las fases iniciales de la formación ósea se produce grandes cantidades que pueden delinear las zonas que se convertirán en hueso.
- *Glicoproteínas*: La fosfatasa alcalina se produce en altos niveles durante la formación ósea aunque su función no está del todo descrita se cree que es un posible portador de Ca^{2+} , hidrolizando los inhibidores de la sedimentación mineral, como los pirofosfatos. La osteonectina es la PNC más abundante, actúa como mediadora de la sedimentación de la hidroxiapatita, se une a los factores de crecimiento, también puede influir en el ciclo celular regulando positivamente la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Otras PNC endógenas halladas son la Tetranectina y la Tenascina sin haberse identificado todavía su función exacta. Las células óseas sintetizan glicoproteínas con actividad de conexión celular, son los miembros de la familia SIBLING (Proteínas N-glucosiladas con ligandos de unión de integrina) estas son la Osteopontina, la sialoproteína y la proteína de la matriz dentinaria-1) La función es fomentar la conexión celular a través de adhesiones focales estables o transitorias a macromoléculas extracelulares, que están mediadas por receptores de la superficie celular que posteriormente se traducen en señales intracelulares. Estas proteínas fijan los osteoclastos en el hueso y, además de mantener la conexión celular fijan el Ca^{2+} mediante secuencias de aminoácidos poliácidos.
- *Proteínas gamma-carboxiladas (gla)*, actúan en el metabolismo del cartílago y son reguladores negativos de la mineralización, uno de ellos la osteocalcina se halla concentrada en los osteocitos y su liberación puede ser una señal de cascada del recambio óseo⁵.

b. Componente inorgánico

La porción mineral del hueso corresponde alrededor de un 50-70% dependiendo de la edad del sujeto. El mineral, un análogo del mineral geológico carente de calcio e

hidróxido es la hidroxiapatita, que proporciona rigidez mecánica y resistencia de carga al compuesto óseo contiene numerosas impurezas (carbonato, magnesio, ácido fosfato) y vacíos (OH^- ausentes) y se suele denominar apatita poco cristalina sustituida por carbonato. Estos pequeños cristales imperfectos son más solubles que la apatita geológica y permiten que el hueso actúe como reservorio de iones de calcio, fósforo y magnesio.

2.2. Elementos celulares

a) Osteoblastos

La síntesis de la mayoría de los componentes de la matriz ósea (colágeno y sustancia fundamental) corresponde a los osteoblastos, que son también los responsables de la activación de los osteoclastos. El colágeno tipo I es la principal proteína segregada por los fibroblastos. Los osteoblastos se originan a partir de las células mesenquimales (célula madre de la médula ósea y célula madre del tejido conjuntivo). En estas células madre se pueden diferenciar varias estirpes celulares, en función de los mediadores o reguladores de la transcripción a los que sean sometidas. Así, una célula madre pluripotencial (unidad formadora de colonias de fibroblastos [CFU-F]) puede acabar diferenciándose en un osteoblasto, un adipocito, un condroblasto, un mioblasto o un fibroblasto.

Otra vía de diferenciación descrita recientemente es la posibilidad de que los adipocitos puedan convertirse en osteoblastos, o viceversa, en función de la presencia o no de reguladores de la transcripción, como son el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma 2 (PPAR γ 2) o un Runx2 en los osteoblastos y adipocitos, respectivamente. Visto en el microscopio óptico, el osteoblasto se caracteriza por un núcleo redondo situado en la base de la célula (en el lado opuesto de la superficie ósea), con un citoplasma basofílico y un aparato de Golgi prominente situado entre el núcleo y el ápice de la célula, lo que muestra la alta capacidad de síntesis y secreción de esta célula. Los osteoblastos siempre revisten la capa de la matriz ósea que producen antes de calcificarse, momento en que se denomina tejido osteoide. Dicho tejido se produce por el desfase temporal que se produce entre la formación de la matriz y el proceso de calcificación. Los osteoblastos producen otras proteínas no colágenas, como los glicosaminoglicanos, la osteocalcina, la osteopontina y la sialoproteína ósea, que interactúan con las integrinas.

Son responsables de la regulación del calcio y el fósforo, mecanismo primordial para el depósito de los cristales de la hidroxiapatita. La membrana plasmática del osteoblasto se caracteriza por ser rica en fosfatasa alcalina, cuya concentración sérica se utiliza como índice de la formación

ósea. También en la membrana se han encontrado receptores para la parathormona y las prostaglandinas. Los osteoblastos también expresan receptores esteroideos y para la vitamina D. En la membrana también se expresan citocinas, como factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) y ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANK). Al final del periodo de secreción, el osteoblasto se convierte en una célula de revestimiento plana o en un osteocito⁶.

b) *Osteocito*

Se hallan atrapados en la matriz ósea y, al mismo tiempo, establecen conexiones entre ellos, garantizando la impermeabilidad de la matriz mientras se produce la mineralización del osteoide. Constituyen el último paso en la diferenciación de los osteoblastos. Los osteocitos son las células más abundantes en el hueso: se encuentran en una proporción de 10:1 respecto a los osteoblastos. Los osteocitos de la matriz mineralizada están en contacto directo entre sí y con los osteoblastos a través de unas prolongaciones celulares que se asemejan a las dendritas. La formación de uniones comunicantes entre los osteocitos es imprescindible para la transmisión de señales. El flujo del líquido extracelular en respuesta a las señales mecánicas a través de los pequeños conductos formados da lugar a un espectro de respuestas celulares en los osteocitos. Esta propiedad de mecanotransducción podría ser la que transforma el citoesqueleto y da señales al núcleo, que, a su vez, modularía la transcripción génica. Los osteocitos pueden residir durante décadas en el hueso sano que no se recambia. En el hueso viejo se pueden observar lagunas vacías, lo que indica que se produce apoptosis. La alteración de este sistema de comunicación entre los osteocitos induciría su apoptosis.

c) *Osteoclastos*

Suelen encontrarse en contacto con las superficies óseas calcificadas y dentro de las lagunas de Howship, que son el resultado de su resorción. Son células gigantes multinucleadas que contienen entre 4 y 20 núcleos. Su característica morfológica más significativa es su borde abigarrado en forma de cepillo (Ruffled border), que participa en la resorción de la matriz ósea calcificada. Estos pliegues profundos de la membrana plasmática quedan rodeados por un anillo de actina (zona de cierre hermético), que sirve para unir la célula a la superficie ósea, con lo que se cierra el compartimento de resorción ósea subosteoclástico. En este espacio se consigue acidificar: el osteoclasto aporta enzimas lisosómicas y la matriz ósea actúa como sustrato. Por lo tanto, se produce una movilización de los cristales de hidroxiapatita por la disolución de los enlaces con el colágeno. Además, éste es degradado por la colagenasa, digerido en el espacio extracelular y transportado por

el interior de la célula, y es abocado por el otro extremo celular. Esto ayuda a mantener las concentraciones de calcio y fósforo en el plasma y la secreción de los productos de degradación del colágeno, como la hidroxiprolina y los péptidos de colágeno N-terminales o C-terminales, que se usan como marcadores indirectos de la resorción ósea. Los osteoclastos provienen de los macrófagos mononucleares y necesitan ser estimulados por el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) para ser diferenciados hacia la estirpe monocítica y garantizar su proliferación y la expresión del receptor de RANK. La presencia del RANKL acabará de producir el proceso de diferenciación del osteoclasto. La apoptosis se produce en los osteoclastos después de un proceso de resorción⁷.

3. REGULACION DEL REMODELADO OSEO.

El hueso es un órgano vivo que envejece igual que otros órganos. Para mantener la integridad ósea existen unas unidades especiales, denominadas **unidades de remodelación (URO)**, encargadas de destruir el hueso viejo y reponerlo por hueso joven resistente y elástico. Se calcula que somos capaces de renovar por completo nuestro esqueleto en 10 años a través de este proceso. Mediante señales, quizás por indicación de los osteocitos, o por liberación de sustancias bioquímicas, se pone en marcha la reposición del hueso en zonas concretas del esqueleto, distribuidas geográfica y cronológicamente de una manera independiente.

El proceso se inicia con la activación de los osteoclastos. Al acudir a un punto concreto del hueso, se introducen bajo los osteoblastos de revestimiento (especie de membrana que aísla el hueso de su entorno) y proceden a la lisis del hueso que precisa ser renovado. Durante 10 ó 15 días los osteoclastos actúan produciendo una excavación en el hueso. Mas tarde, los macrófagos limpian la excavación, dejando su lugar a los osteoblastos, los cuales, durante unos 3 meses aproximadamente; van a rellenar el hueso destruido con un hueso nuevo, flexible y resistente.

Sin embargo, el esqueleto esta formado por dos tipos de hueso; cortical y tabecular, distribuidos de un modo concreto (tabla1). Es importante resaltar este hecho, dado que ambos tipos de hueso se comportan, metabolitamente hablando, de manera diferente. El hueso trabecular esta formado por un enrejado de trabéculas horizontales y verticales, los vasos transcurren por estas estructuras permitiendo una más pronta respuesta a los cambios microambientales que ocurren a lo largo de la vida del individuo. Además, este tipo de hueso

esta en íntimo contacto con la cavidad medular que produce gran cantidad de citocinas osteotrópicas. Por el contrario, el hueso cortical esta constituido por el sistema haversiano. Los vasos discurren por el centro de los canales de Havers; siendo mas complicada la transferencia metabólica en estas estructuras y, por supuesto, mucho mas separado de la cavidad medular ósea. Ello explica el porque, el instaurarse la menopausia, el hueso inicialmente mas afectado es el trabecular.

	Trabecular	Cortical
Vertebras	> 66%	<34%
Area intertrocanterica	50%	50%
Cuello femoral	25%	75%
Radio (zona medial)	5%	95%
Radio (zona distal)	25%	75%

Tabla 1.- Distribución del hueso trabecular y cortical en el esqueleto

La cantidad de hueso en cualquier momento refleja un equilibrio entre fuerzas osteoblástica y osteoclástica, influido a su vez por múltiples elementos inhibidores y estimuladores. Dentro de ellos podemos hablar de factores sistémicos como la PTH con efecto tanto sobre osteoclastos y osteoblastos, la 1,25 OH Vitamina D, estimulador de la resorción ósea o la calcitonina. Todos estas sustancias tendrán un papel determinante en el mantenimiento del equilibrio hidromineral como veremos más adelante. Sin embargo, son sin duda las citocinas y hormonas locales las que tienen un papel importante en el remodelado óseo.

Citocinas:

- Interleukinas. Las interleukinas 1 y 6 son potentes estimuladores del osteoclasto. Es liberada desde los monocitos activados y desde otras células como los osteoblastos y las células tumorales. Su función es importante tanto en la fase de transformación a osteoclasto, como en la propia actividad del osteoclasto^{8,9}. La interleukina 6 proviene fundamentalmente del osteoclasto y es segregada por estimula de la PTH y la 1,25 dihidroxivitamina D3. La interleukina 1, tiene efecto estimulador de la actividad del osteoclasto y parece depender fundamentalmente de la carencia de los estrógenos. Por el contrario, la interleukina 18 es un potente inhibidor de la actividad osteoclástica¹⁰.
- Linfotoxinas y TNF (Factor de necrosis tumoral). son moléculas relacionadas funcionalmente con la interleukina

1. Su función es intervenir en la transformación de los precursores en osteoclastos y en provocar la activación de los mismos.

- CSF1 (colony stimulating factor). Es imprescindible para la actuación correcta del osteoclasto. Se supone que las células precursoras de osteoclastos tiene receptores para el CSF1, y mediante su estímulo, estas son transformadas en osteoclastos.

Sistema RANK-Rank ligando- osteoprotegerina^{11,12}. Uno de los puntos más relevantes de la investigación sobre los factores que influyen en el remodelado óseo es la descripción de este sistema. En la membrana de los preosteoclastos y de los osteoclastos hay un receptor específico denominado RANK (factor nuclear Kappa B) el cual, una vez ha sido activado por su ligando específico (el RANK ligando), tiene efectos para promover la osteoclastogénesis, mediante la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos y la activación de los mismos. Tanto el Rank como el Rank ligando son proteínas de membrana. Dos grupos de investigación describieron de forma simultánea una glicoproteína perteneciente a la superfamilia de receptores de TNF que es secretada (no se ha descrito ningún dominio transmembrana) a la que denominaron osteoprotegerina (OPG, que protege el hueso). Se evidenció que en presencia de la OPG se inhibía la resorción ósea osteoclástica tanto fisiológica como patológica reduciendo la formación de osteoclastos y su diferenciación. Por otro lado otros trabajos demostraron que la hiperexpresión de la OPG produce osteopetrosis¹³. La producción de la osteoprotegerina esta regulada por varias citocinas y hormonas como los estrógenos y los andrógenos. La OPG actúa uniéndose al RANKL impidiendo que este se pueda unir al RANK e inducir la activación y la diferenciación osteoclástica.

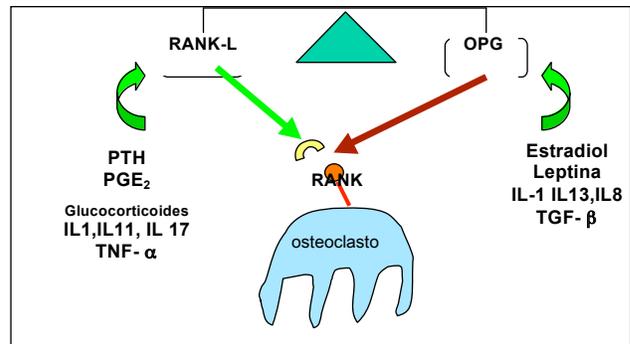


Figura 1. OPG/RANK/RANKL sería el eje sobre el que se establecería el equilibrio de fuerzas entre los diferentes factores estimuladores e inhibidores de la resorción ósea, según se estimule la OPG o se estimule el RANKL.

- TGF- β (Factor de crecimiento transformante β). Es un polipéptido multifuncional producido por células del sistema inmunológico y por la propia matriz ósea durante los procesos de resorción. Tiene una doble función; sobre osteoclastos y osteoblastos. Actúa sobre los preosteoclastos, inhibiendo su proliferación y transformación en osteoclastos maduros, y sobre los osteoclastos maduros, reduciendo el contenido de fosfatasa ácida tartrato resistente. En segundo lugar, tiene una actividad osteoblástica importante sobre los osteoblastos; induciendo la proliferación y diferenciación de los precursores, estimulando la síntesis de proteínas diferenciadas en los osteoblastos y aumentando la formación de hueso mineralizado^{14,15}.

4. HOMEOSTASIS MINERAL: CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Es imprescindible para el organismo mantener los niveles de calcio, fósforo y magnesio entre límites muy estrechos; un complejo sistema de regulación homeostática consigue mantener sus concentraciones séricas de forma constante.

Los tres iones desarrollan en el organismo importante funciones: el **calcio** actúa como regulador de la secreción y acción de diversas hormonas y enzimas citosólicas, interviene en la permeabilidad de membranas, en el sistema de coagulación sanguínea, en la placa neuromuscular y en la conducción nerviosa. Además, es el catión principal en la estructura de huesos y dientes¹⁶. El principal depósito del **fósforo** es esqueleto, y forma parte de los fosfolípidos de membrana, los nucleótidos del ADN y ARN, compone los enlaces de alta energía de ATP y GPT, y también regula diversas enzimas. Participa en el borde de resorción de las células en cepillo intestinales. Finalmente, el magnesio es uno de los reguladores principales de la hormona paratiroidea, y participa como cofactor en reacciones enzimáticas dependientes de ATP, así como en los procesos de transcripción, replicación y traducción del código genético.

a) Calcio

Es el catión más abundante del organismo, pues en un adulto existen unos 1100g de calcio. El 99% del calcio corporal total está depositado en la fase mineral del hueso, formando cristales de hidroxapatita. Los niveles plasmáticos de calcio oscilan entre 8.4 y 10.5 mg/dl. El calcio extracelular (calcemia) se encuentra en un 40% unido a proteínas, fundamentalmente a albúmina, sin poder traspasar la membrana capilar; otro 50% se encuentra como

calcio iónico libre y difunde a través de la red capilar; el 9% restante se halla ligado a aniones, formando complejos difusibles con fosfato, citrato o acetona. El calcio intracelular, mayoritariamente unido a proteínas, forma parte de la membrana plasmática o del retículo endoplasmático, o de la mitocondria. La regulación del calcio citosólico está mediada por canales mediados por receptores de hormonas (como la vasopresina o la angiotensina), canales voltaje dependiente, o por entrada pasiva. La concentración del calcio citosólico es de 10^{-6} M, frente a 10^{-3} M en el líquido extracelular¹⁶.

El calcio libre es la forma activa, y está sometido a un control hormonal riguroso, sobretodo por la paratohormona. Existen factores no hormonales que influyen sobre su concentración: la albúmina, pues la hipoalbuminemia se relaciona con un calcio total bajo pero un calcio iónico normal; y el pH, en situaciones de acidosis disminuye la unión del calcio a proteínas aumentando la concentración de calcio libre.

Del calcio de la dieta, cuyos requerimientos son de unos 1g/día, se absorbe netamente un 30% en duodeno y yeyuno. La mayor parte, mediante un proceso de absorción transcelular regulado por la vitamina D. Un escaso porcentaje se absorbe mediante difusión libre no saturable.

Dietas pobres en calcio, el déficit de vitamina D o síndromes de malabsorción son las causas más frecuentes del déficit de absorción de calcio.

El 70% del calcio no ligado a proteínas es filtrado en el túbulo proximal, y sufre una elevada reabsorción tubular: 2/3 en el túbulo contorneado proximal, y 1/3 en el asa de Henle. El segmento donde se produce la mayor regulación de la excreción de calcio es el túbulo contorneado distal¹⁶. La PTH es la hormona más importante en la regulación de la excreción de calcio, disminuyendo la filtración y aumentando la reabsorción tubular. Asimismo, el calcitriol (metabolito de la vitamina D) promueve la reabsorción de calcio en el túbulo distal, pues regula la proteína fijadora presente en la célula intestinal.

La excreción de calcio se produce por vía gastrointestinal, urinaria, y a través de la glándula mamaria durante la lactancia.

En condiciones normales, existe un equilibrio entre la absorción intestinal y las pérdidas urinarias de calcio, consiguiendo balance cero entre el calcio extracelular y el calcio óseo. Pero hay circunstancias que tienden hacia un balance negativo, como la senectud (disminuye la capacidad renal de formar vitamina D, y la capacidad de absorción intestinal) o el embarazo (aumento de requerimientos de calcio fetales). En estos casos, la estabilidad de la calcemia

se mantiene a expensas de perder masa ósea¹⁷; y a su vez, circunstancias de balance positivo, como la formación de tejido óseo, en el que necesitan un incremento en el aporte dietético de calcio.

b) Fósforo

El 85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto, formando la parte mineral del hueso, en forma de fosfato inorgánico (600g). El fosfato plasmático y el fósforo celular se encuentran como fosfato orgánico. Éste, que interviene en casi todos los procesos metabólicos, se compone también de tres fracciones: unido a proteínas (12%), ionizado (55%) y formando complejos (35%). La concentración plasmática en el adulto varía entre 3,5 – 4 mg/dl.

La absorción del fósforo de la dieta por el intestino es bastante eficaz (70-80% de lo ingerido) con mecanismos similares a los de la absorción de calcio. Se ve favorecida por la vitamina D, y dificultada con la formación de quelatos de fósforo con cationes calcio o aluminio¹⁷.

Se reabsorbe, sobretodo en el túbulo proximal, la mayor parte del fosfato ultrafiltrado. La PTH y , con menor importancia, la vitamina D, actúan inhibiendo la reabsorción tubular. Además, la fosfaturia depende del contenido dietético en fosfatos.

Aunque el hueso es el principal reservorio de fosfato del organismo, la gran biodisponibilidad del fósforo dietético provoca que la movilización ósea sea mucho menos importante que en el caso del calcio. Eso sí, cuando los niveles de fosfato descienden por debajo de 1,5 mg/dl, se producen trastornos de mineralización (raquitismos hipofosfatémicos). Pero el hueso participa activamente en la regulación homeostática del fósforo mediante una hormona secretada por los osteocitos, la fosfatonina, que promueve la eliminación renal de fósforo e inhibe la formación de calcitriol.

La vía urinaria es la forma principal de excreción de fósforo, pero también existe la gastrointestinal y la lactancia.

c) Magnesio

Como ocurría con el calcio y el fósforo, la mayor parte del contenido corporal de magnesio se localiza en los huesos (67%)¹⁷., aunque su contenido total es de sólo 18g.

Del magnesio sérico, la principal forma es la ionizada (55-65%), un 25% ligada a proteínas, y un 10% en forma de complejos.

El magnesio unido a ATP es fundamental para las reacciones metabólicas, pues actúa como cofactor de numerosas

enzimas. Interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Preserva el potencial eléctrico de las membranas de las células excitables, y juega un papel fundamental en la lisis de la acetilcolina. Participa en el sistema miosina-ATasa, favoreciendo la relajación muscular.

La absorción se realiza fundamentalmente en el intestino delgado y difunde de forma pasiva a través de la pared. Así, la absorción depende de la cantidad de magnesio en la dieta, del tiempo de contacto con la membrana, y de la superficie de absorción. Se absorbe en proporción variable, por poder formar quelatos con aniones de la dieta, como los fosfatos. Esta vez, su absorción no está regulado por la vitamina D. Aunque el depósito de magnesio en el hueso es escaso comparado con el calcio o el fósforo, el líquido intersticial del tejido óseo puede jugar un papel en la reposición del magnesio.

El riñón es el principal regulador de los niveles de magnesio (1.8-2.2 mg/dl), pues el 95% del mismo es reabsorbido a nivel tubular. La hipercalcemia, hipofosfatemia y la expansión de volumen disminuyen la reabsorción de magnesio, y la aldosterona y PTH también regulan su concentración sérica.

El magnesio se excreta por la orina mediante un complejo mecanismo de filtración-reabsorción, aunque de nuevo, también se elimina por heces y en los casos de lactancia.

5. HORMONAS CALCITROPAS: PTH, VITAMINA D Y CALCITONINA

La hormona paratiroidea (PTH), el sistema hormonal de la vitamina D y la calcitonina son las denominadas hormonas calcitropas, debido a su función de regulación de la homeostasis cálcica del organismo. El eje calcio-PTH-vitamina D es el principal responsable de mantener esta homeostasis, y es capaz de compensar alteraciones patológicas manteniendo el 1% del calcio corporal dentro de los límites de normalidad. Las funciones que desempeña el calcio en el organismo son tan importantes (contractilidad muscular, neurotransmisión, coagulación o estabilización de membranas), que se ha diseñado un complejo sistema de regulación para mantener la calcemia estable, aunque esto se consiga a expensas del deterioro del tejido óseo (donde se encuentra el reservorio principal).

a) Paratohormona

Es un polipéptido de 84 aminoácidos, producido por las glándulas paratiroides. La PTH intacta se metaboliza

en la propia glándula paratiroides y localizaciones extraglandulares, formando los fragmentos carboxiterminal (inactivo) y amoxiterminal, formado por 34 aminoácidos y biológicamente activo.

La principal función de la PTH consiste en mantener la concentración de calcio del líquido extracelular. La secreción de PTH está regulada principalmente por la fracción de calcio libre¹⁸: cuando el calcio disminuye, las glándulas paratiroides lo detectan a través de los sensores de calcio, y se estimula la síntesis y liberación de PTH. Este fenómeno se produce rápidamente, pues el efecto del calcio es directo sobre la estabilidad del RNAm de la PTH y su síntesis aumenta en minutos. Así, cuando aumenta el calcio, disminuye la PTH, y a la inversa, siguiendo una función sigmoidal inversa. Por lo tanto, siempre que se interprete un valor de PTH debe conocerse la calcemia. Por ejemplo, un valor en el límite alto de la normalidad de PTH puede ser normal con una calcemia baja, e indicar un hiperparatiroidismo primario con una calcemia elevada.

El calcitriol, magnesio y fósforo también actúan sobre la regulación de la PTH. El primero, metabolito activo de la vitamina D, actúa inhibiendo a nivel transcripcional la síntesis de PTH; el magnesio actúa de forma similar al calcio, pero en situación de hipomagnesemia severa y mantenida, la secreción de PTH es defectuosa; el fósforo aumenta la estabilidad del RNAm de la PTH favoreciendo su síntesis.

La PTH estimula receptores específicos situados en hueso y riñón principalmente¹⁹. Sobre el hueso, aumenta la resorción ósea activando el sistema RANKL, promoviendo así la salida de calcio y fósforo al torrente sanguíneo. Al aumentar la concentración de calcio sérico, éste inhibe la PTH en un sistema de autorregulación.

En el riñón, PTH estimula la reabsorción tubular de calcio e inhibe la de fósforo (aumenta la fosfatúria). Además, favorece la conversión de 25(OH)D3 a 1,25(OH)2D3, que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio, potencia el efecto de la PTH a nivel óseo, y de nuevo, regula negativamente la propia secreción de PTH (feed-back inhibitorio).

La vida media de la PTH es de 2-5 minutos, y es escindida en fragmentos a nivel hepático y renal. Así, en casos de insuficiencia renal, la medición de algunos fragmentos de depuración renal puede dar un resultado erróneo en cuanto a la determinación de los valores de PTH.

b) Vitamina D

El origen de la vitamina D es doble: cutáneo y dietético. El colecalciferol es una prohormona producida por la piel bajo la acción de la luz solar. Y cantidades adicionales de

vitamina D2 (vegetal-cereales) y D3 (animal-hígado de pescado, lácteos) se obtienen a partir de la alimentación. Una vez la D3 penetra en la circulación, es metabolizada en el hígado a 25(OH)D3, que es la forma circulante principal y la que mejor expresa el estado de los depósitos de vitamina D, aunque carece de efectos metabólicos *in vivo*. Ésta es metabolizada de nuevo en el riñón hacia 1,25(OH)2D3 o calcitriol mediante la 1- α -hidroxilasa, y es el metabolito activo que actúa sobre los receptores de los órganos diana (intestino, hueso, riñón, paratiroides y sistema inmune).

La formación de calcitriol está estrechamente regulada por la PTH (en aumentar la PTH, aumenta el calcitriol), y las concentraciones de calcio y fósforo (la hipocalcemia e hipofosfatemia estimulan su síntesis). La hidroxilación renal está inhibida por la calcitonina.

Existen diversos factores que condicionan los niveles de vitamina D₂₀. En primer lugar, los que afectan a su síntesis cutánea: edad, contenido de melanina de la piel y la exposición solar; en segundo lugar, los factores nutricionales: hábitos dietéticos o consumo de polivitamínicos. Y en tercer lugar, el funcionalismo renal, hepático o intestinal, o el consumo de medicamentos que pueden modificar el metabolismo de la vitamina D.

Así, se consideran valores deseables de vitamina D por encima de 40 ng/ml, hipovitaminosis D cuando la concentración se sitúa entre 20-40 ng/ml, y deficiencia para valores inferiores a 10 ng/ml. En la población española en edad de riesgo de padecer osteoporosis, los valores de 25(OH) vitamina D deben ser superiores a 30 ng/ml.

Sus acciones hormonales son las siguientes: a nivel intestinal aumenta la absorción de calcio y fósforo, estimulando la síntesis de la proteína transportadora de calcio desde la luz intestinal hacia el plasma y mediante un efecto directo sobre el contenido lipídico de la membrana. En el hueso, facilita la resorción ósea de forma sinérgica con la PTH. Actúa sobre la paratiroides frenando la síntesis de PTH y cerrando el círculo de su mutua regulación.

El catabolismo de la vitamina D se produce a nivel cutáneo, hepático y renal. Se excreta por vía biliar y existe circulación enterohepática. La vida media del calcitriol es de horas, mientras que de la 25(OH) vitamina D es de días o meses, pues se acumula en la grasa como vitamina liposoluble.

c) Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado por las células C o parafoliculares de la glándula tiroides. Es una hormona hipocalcemiante que actúa en sentido contrario a la PTH y la vitamina D, aunque su importancia es inferior.

En el hombre, el exceso de calcitonina (tumores secretores) o el déficit de la misma (tiroidectomía) no se asocia a alteraciones en el metabolismo fosfocálcico.

Su secreción está estimulada por la hipocalcemia y su efecto hipocalcemizante está mediado por la inhibición de los osteoclastos activos. A nivel renal, disminuye la reabsorción de calcio y fósforo e inhibe la hidroxilación del calcitriol. La calcitonina también actúa sobre receptores específicos que, además del hueso y riñón, también se encuentran en el aparato digestivo, sistema nervioso y microcirculación. La estimulación de los mismos puede producir náuseas, vómitos, eritema cutáneo, o efectos analgésicos. Es un fármaco eficaz para reducir la resorción ósea en la enfermedad de Paget y en la osteoporosis.

6. FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

El déficit estrogénico hace más sensible el hueso a las hormonas reabsortivas y concretamente a la parathormona (PTH). El aumento de la reabsorción conlleva un aumento del calcio plasmático y una disminución por lo tanto de la PTH, hecho que provocaría de manera secundaria una disminución de la síntesis renal de 1.25 Hidroxivitamina D. Esta disminución de la síntesis de 1.25 Hidroxivitamina D implicaría la reducción de la absorción intestinal del calcio provocando un balance negativo del mismo y un incremento de la reabsorción ósea. Otro efecto manifiesto que se produce en la menopausia es el aumento de la excreción urinaria del calcio, que se produce por el aumento de la reabsorción ósea, pero si no se produjera este aumento de la excreción el aumento de los niveles séricos de calcio, frenarían la secreción de la PTH.

Una vez producida la menopausia, el equilibrio existente en la homeostasis ósea se va a ver alterado, produciéndose un desequilibrio importante entre los diferentes factores involucrados en el metabolismo de los osteoclastos/osteoblastos. Ello tiene como consecuencia un aumento del recambio óseo y una pérdida acelerada del esqueleto, con la consecuencia del aumento del riesgo de fractura.

Hoy se sabe que existen receptores estrogénicos tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos. La ausencia de estrógenos conlleva a una reducción de la población y actividad de los osteoblastos. A su vez, este déficit hormonal, favorece el aumento de la población osteoclástica, osteoclastos con una hiperactividad. Ello trae, como consecuencia, el mayor número de unidades de remodelado en un momento concreto,

unidades sin ninguna finalidad. Además, la hiperactividad de los osteoclastos y la hipoactividad de los osteoblastos no solo se refleja en este mayor número de U.R.Os, sino que la excavación osteoclástica es más profunda y los osteoblastos no son capaces de reponer el total del hueso destruido.

A nivel molecular todo este proceso se traduce en una serie de cambios en el patrón de secreción de citocinas y hormonas locales como pueden ser:

- Aumento de IL-1, IL-6 y TNF alfa. El descenso de estrógenos producen un aumento de la expresión y la secreción de estas citoquinas proinflamatorias responsables de la activación y de la atracción de los preosteoclastos y la activación de los osteoclastos aumentando por lo tanto su capacidad reabsortiva.
- Disminución de la expresión de la OPG. Los estrógenos también aumentan la expresión de la osteoprotegerina que neutraliza la actividad del RANKL y por lo tanto bloquea la transformación de los macrófagos en osteoclastos.
- de la expresión de M-CSF. Estimulación de la diferenciación de precursores osteoclásticos.

A nivel sistémico, a su vez, el déficit estrogénico se acompaña de la reducción de la absorción intestinal del calcio y un descenso de los niveles circulantes de la 1.25dihidroxivitamina D3 total. Además, el hipoestronismo favorece la pérdida de calcio por el riñón. Se piensa que el estrógeno modula, a través de su propio receptor presente en el riñón, la absorción tubular de calcio. No solo existe un efecto de receptor a nivel del túbulo renal. La caída de la progesterona va a favorecer una discreta acidosis respiratoria, inducida por alteraciones del sistema nervioso central, que favorece la filtración del calcio. Como consecuencia de ese aumento de la filtración del calcio a través del riñón en la postmenopausia, se producirá un aumento de las concentraciones de la PTH en un intento de prevenir la pérdida de calcio; tanto por vía digestiva como renal. Este aumento de la PTH favorecerá un aumento de la actividad destructora de la masa ósea, lo cual genera un círculo vicioso, que si no se rompe, antes o después aparecerá una osteoporosis y un riesgo aumentado de fractura.

BIBLIOGRAFIA

1. Consensus development conference V, 1993, Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med., 1994, 646-650.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 2001;285: 785-795

3. Dempster DW. Anatomy and functions of the adult skeleton. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, edited by Favus MJ, 6° ed, American Society for Bone and Mineral Research. Lippincott Williams and Wilkins, Washington 2006, pp 7-11.
4. Robey PG, Bianco P. The cell and molecular biology of bone formation. In: Coe FL, Favus MJ (eds.) Disorders of Mineral Metabolism. William & Wilkins, Philadelphia, PA, USA 2002, pp. 199-226.
5. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. Bone 1998; 23 (2): 75-81
6. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM RANKL and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. Annu Rev Immunol 2002; 20: 795-823.
7. Sanyal A, Riggs BL, Spelsberg TC, Khosla S. Bone marrow stromal cells express two distinct splice variants of ER-alpha that are regulated by estrogen. J Cell Biochem. 2005; 94(1):88-97.
8. Pfeilschifter J; Seyedin SM; Mundy GR. Transforming growth factor beta inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures. J Clin Invest 1988; 82: 680-685.
9. Thomson BM; Saklatvala J; Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. J Exp Med 1986;164:104-112.
10. Horwood NJ; Udagawa N; Elliott J; Grail D; Okamura H; Kurimoto M; Dunn AR; Martin T; Gillespie MT. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Clin Invest 1998;101:595-603.
11. Simonet WS; Lacey DL; Dunstan CR; Kelley M; Chang MS; Luthy R; Nguyen HQ; Wooden S; Bennett L; Boone T; Shimamoto G; De Rose M; Elliott R; Colombero A; Tan HL; Trail G; Sullivan J; Davy E; Bucay N; Renshaw-Gegg L; Hughes TM; Hill D; Pattison W; Campbell P; Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309-319.
12. Aubin JE; Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Medscape Womens Health 2000; 5:5
13. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PTCR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001; 16 (2): 348-60.
14. Yamada Y; Harada A; Hosoi T; Miyauchi A; Ikeda K; Ohta H; Shiraki M. Association of transforming growth factor beta1 genotype with therapeutic response to active vitamin D for postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2000;15:415-420.
15. Noda M; Vogel R. Fibroblast growth factor enhances type beta 1 transforming growth factor gene expression in osteoblast-like cells. J Cell Biol 1989;109:2529-2535
16. Favus MJ, Bushinski SA, Leman J Jr. Regulation of calcium, magnesium and phosphate metabolism. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, edited by Favus MJ, 6° ed, American Society for Bone and Mineral Research. Lippincott Williams and Wilkins, Washington 2006, pp 76-83.
17. Torres A, Cannata JB. Metabolismo calcio fósforo y sus alteraciones. En: Nefrología clínica. Ed por Hernando et al. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2003, pp 91-101
18. Díaz R, El-Hajj GF, Brown E. Regulation of parathyroid function. In Fray FGS, ed, Handbook of physiology, section 7: endocrinology. Vol III, hormonal regulation of water and electrolyte balance. New York, Oxford University Press, 1999
19. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin / osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 3597-602.
20. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med. 1992; 93: 69-77.

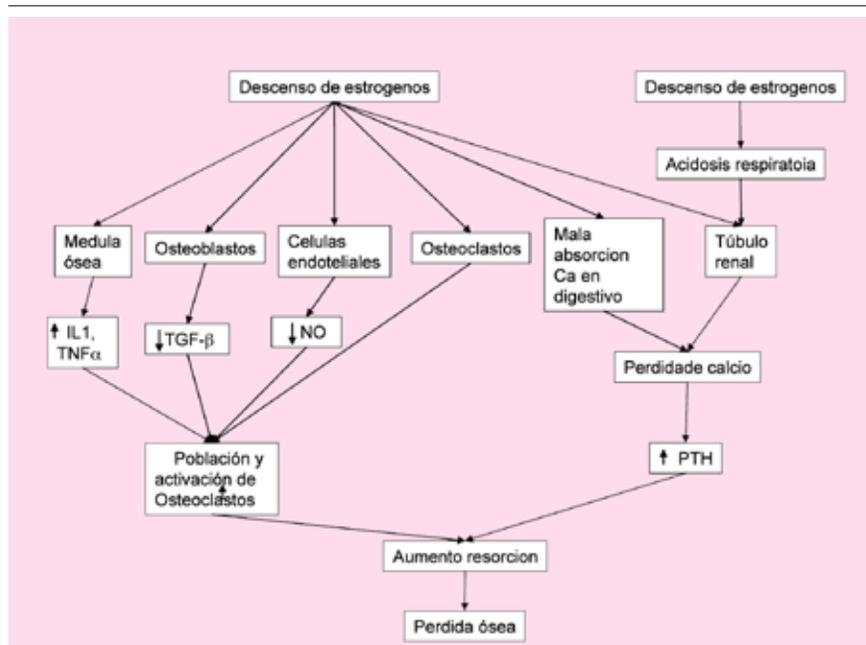


Fig. 2. Fisiología de la pérdida ósea en la Menopausia