

ESTRÓGENOS Y CALIDAD DE HUESO

Msc. Liliam Delgado Peruyera ¹, Msc. Yovany Enrique Vázquez Martínez ²

¹ Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral y de Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente. Máster en Atención Integral a la Mujer e Investigaciones en Climaterio. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Manuel Fajardo". Hospital "Ramón González Coro".

² Especialista de 1^{er} Grado en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Manuel Fajardo". Hospital "Ramón González Coro".

La calidad ósea es un nuevo concepto que se incluye en la definición actual de osteoporosis. Surge como consecuencia de que la densidad mineral ósea (DMO), medida por densitometría, explica solo parcialmente la resistencia ósea a las fracturas. Los efectos de los fármacos en dicha resistencia, manifestados como reducción del riesgo de fracturas, se evidencian antes de que se observen cambios en la DMO.⁽¹⁾

La definición actual de este interesante síndrome, conocido como osteoporosis y que clásicamente se ha asociado a una pérdida en la masa ósea, trae dos nuevos conceptos. Estos incluyen una alteración en la microarquitectura para en conjunto con una disminución en la masa culminar, en un proceso que actualmente se le denomina fragilidad ósea y que eventualmente desemboca en el evento que termina en la historia natural de esta enfermedad, la fractura.⁽²⁾ Dicho concepto incluye la definición propuesta por el National Institute of Health (NIH), que actualiza a la previamente establecida por consenso en 1993.^(3,4)

Esta entidad nosológica constituye un desorden esquelético sistémico caracterizado por un compromiso en la fortaleza ósea, lo que predispone al paciente a fracturarse de manera espontánea o por microtraumas y representa, por lo tanto, una incapacidad para mantener un balance fisiológico en el esqueleto.⁽⁵⁾ La enfermedad por lo general cursa asintomática y es groseramente subdiagnosticada, se considera que, en la práctica médica se reconoce a menos de la mitad de las mujeres portadoras de este síndrome. Desafortunadamente, el diagnóstico no se estructura hasta que ocurra una fractura y aun en esas condiciones, en muchos pacientes se pierde la oportunidad de un diagnóstico oportuno y de instaurar el tratamiento correspondiente. Por otro lado, hasta un 75% de las fracturas vertebrales por aplastamiento son asintomáticas y por ende, pasan frecuentemente desapercibidas.^(6,7,8)

La masa ósea, a cualquier edad, es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento y el ritmo de pérdida de hueso, que acontece a lo largo de los años. El fenómeno de crecimiento del esqueleto y el de mineralización ósea tienen lugar durante la infancia. Ambos procesos, determinantes del crecimiento en longitud de los huesos, son complejos y controlados mediante factores genéticos, ambientales y señales hormonales, los cuales son objeto de detenidos estudios científicos. La masa ósea aumenta, incluso después de que el crecimiento en altura se detiene, alcanzando su punto de mayor inflexión a la edad de 25-30 años para el hueso esencialmente trabecular

y de 35-40 años para los huesos de composición de predominio cortical; siendo esencial conseguir el pico de masa ósea (PMO) al inicio de la edad adulta, para reducir el riesgo de OP en este período etáreo.⁽⁹⁾ A partir de los 40 años se observa una lenta disminución de la densidad de masa ósea en ambos sexos (aproximadamente 0,3-0,5% al año). Se desconocen las razones por las que se produce esta pérdida ósea con la edad, y por qué se inicia más tempranamente en las mujeres y sigue un curso más acelerado, incluso antes de la menopausia. No obstante, un individuo que no alcance un pico de masa ósea óptimo durante la infancia y adolescencia, puede padecer osteoporosis sin que se produzca una pérdida precipitada de masa ósea.^(10,11)

La definición de OP del NIH integra dos características: la cantidad de masa ósea (componente cuantitativo) y el concepto resistencia-fragilidad ósea (componente cualitativo).⁽¹²⁾

En 1994, la OMS estableció las categorías o criterios diagnósticos de la OP sobre la base de factores epidemiológicos, que tienen en cuenta la evolución de los valores de la masa ósea con la edad (evaluados con densitometría ósea como densidad mineral ósea) y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se definen cuatro categorías:⁽¹³⁾

- ✓ Normal: cuando la DMO es superior a -1 DE en la escala T.
- ✓ Osteopenia: cuando la DMO se sitúa entre -1 y -2,5 DE en la escala T.
- ✓ Osteoporosis: cuando la DMO es inferior a -2,5 DE en la escala T.
- ✓ Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas.

La escala T toma como referencia la DMO de la población joven, cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. La puntuación en la escala Z relaciona los valores de DMO del sujeto, con los correspondientes a su mismo grupo de edad y sexo. El valor Z cobra un especial interés a la hora de establecer criterios terapéuticos, sobre todo en edades avanzadas. Hasta la fecha, esta clasificación densitométrica se considera universalmente aceptada como criterio diagnóstico, a pesar de que implica varias limitaciones: de manera estricta, solo es adecuada para mujeres postmenopáusicas de raza blanca; no tiene en cuenta el componente cualitativo del hueso; su aplicación principal es en columna vertebral y cadera; así como pueden existir interferencias en la medición, por patología degenerativa o calcificaciones paravertebrales.^(6,7,14)

Muchas observaciones señalan que, la cantidad de hueso no es suficiente para explicar el comportamiento del tejido óseo en situaciones especiales como la osteopetrosis; la que induce un gran aumento en la densidad ósea, a pesar de lo cual se acompaña de fragilidad ósea y fracturas.

De forma similar, tras el uso del flúor en el tratamiento de la osteoporosis se apreció un marcado ascenso de la DMO, pero el material óseo compuesto por cristales de fluorapatita era más frágil e inducía un incremento de fracturas. Por tanto, equiparar masa ósea elevada a hueso sano y baja a hueso osteoporótico, no siempre es correcto. Para diferentes edades, el riesgo de fractura no es el mismo aunque la DMO sea igual, incluso después de ajustar por potenciales factores de confusión. De manera, que un paciente de 80 años puede tener más del doble de riesgo de fractura que uno de 50, a pesar de tener la misma DMO. Esto indica que hay factores diferentes de la DMO, que están implicados en la resistencia del hueso a la fractura.⁽¹⁾

No se dispone de un único método para valorar la calidad ósea. Solo se cuenta con una serie de herramientas, que permiten medir aspectos parciales y complementarios de lo que, en conjunto, representa la calidad ósea. El remodelado óseo determina no solo la masa, sino también la calidad ósea; así como condiciona la geometría, la microarquitectura, la ultra estructura ósea y las características de la matriz proteínica. Para el estudio del remodelado, se utiliza la histomorfometría mediante biopsia ósea marcada con tetraciclinas, los marcadores bioquímicos de remodelado en sangre y en orina, y la tomografía por emisión de positrones. Para la valoración de la microarquitectura, se usa la histomorfometría, la resonancia magnética (RM) y la microtomografía computarizada (μ TC) in vivo e in vitro, entre otros métodos. Todo ello posibilita una evaluación del hueso más allá de la puramente cuantitativa.^(15,16)

Por lo tanto, hay otros componentes de la estructura del hueso que la densitometría no mide y están directamente implicados en su fragilidad. Se pueden agrupar en factores vinculados a la arquitectura ósea y factores relacionados con la calidad de los materiales que componen el tejido óseo. El proceso que constituye el común denominador de todos estos elementos es el remodelado óseo, el cual es esencial en la determinación de la calidad ósea, ya que condiciona la arquitectura, la mineralización y la geometría óseas.^(1,16)

En 1964 Frost sentó las bases conceptuales de la remodelación ósea. El hueso, concebido actualmente como un tejido dinámico, sufre una serie de procesos que se suceden cíclicamente y son de crecimiento, modelado, remodelado y reparación. El remodelado es, en particular, el fenómeno dinámico mediante el cual el tejido óseo es activamente reabsorbido y reemplazado por tejido nuevo durante toda la vida del individuo. En general, las osteopatías son secundarias a alteraciones en el remodelado.⁽¹⁷⁾

La remodelación se inicia cuando un conjunto de osteoclastos erosiona una cavidad en la superficie ósea. En ausencia de osteoblastos, se establece un intervalo quiescente (fase de inversión). En ese período, la superficie irregular de la cavidad se alisa y se deposita un estrato de sustancia de cemento.

Posteriormente, un conjunto de osteoblastos sustituye el hueso recientemente erosionado. El remodelado es un ciclo que se produce en cinco etapas sucesivas: quiescencia, activación, reabsorción, inversión y formación.⁽¹⁷⁾

El remodelado óseo acelerado, que se observa típicamente en la postmenopausia, destruye las estructuras trabeculares, hasta en casos extremos en que las hace desaparecer por completo. (Figura 1)

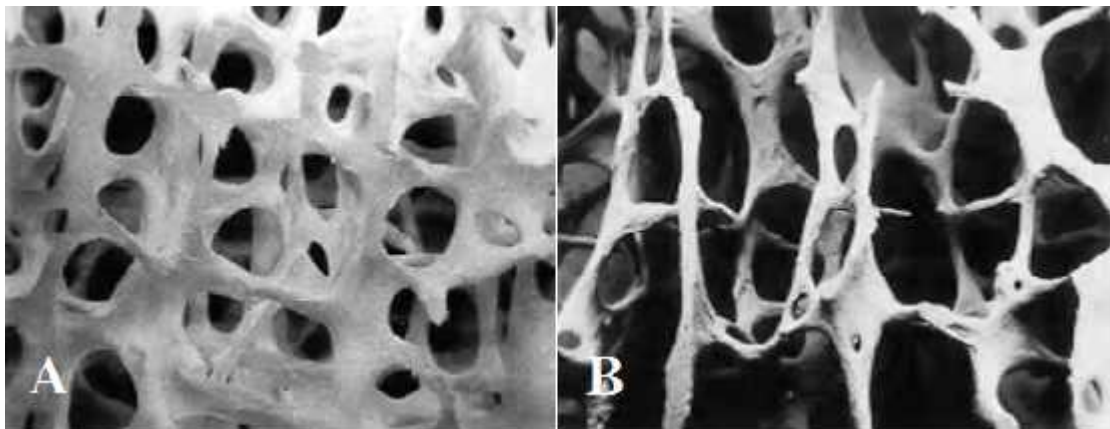


Figura 1. A: Hueso Normal. **B:** Osteoporosis.

Además, aumenta la porosidad cortical. También induce cavidades de reabsorción en las trabéculas que quedan, lo que las compromete aun mucho más en su capacidad mecánica.⁽¹⁸⁾

El remodelado óseo está regulado por factores hormonales y mecánicos, y hace posible que el hueso se adapte a las necesidades metabólicas y mecánicas del organismo. Dentro de estas hormonas juegan un papel fundamental los estrógenos.

Los estrógenos figuran entre los reguladores fisiológicos de más relevancia para el metabolismo óseo, cuyo papel queda demostrado por la aceleración en la pérdida ósea que experimentan las mujeres en la menopausia. Los efectos de los estrógenos en el hueso se manifiestan en el órgano y el tejido, pero también a nivel celular y molecular. En el tejido, afectan muchas facetas del metabolismo óseo: controlan la resorción, limitando la frecuencia de activación de las unidades multicelulares básicas y, por ende, el desequilibrio en el recambio; que se expresa en la menopausia, por una aceleración mayor en la actividad osteoclástica que en la osteoblástica.

También regulan el crecimiento y la maduración del hueso, pues en la pubertad el despertar gonadal es el mecanismo que determina el tirón del crecimiento puberal, probablemente a través de una activación del péptido factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y la hormona de crecimiento. Posteriormente, influyen en la diferencia que existe entre varones y mujeres en el proceso de maduración y consolidación ósea. Menos claro, aunque hay indicios que apuntan a que puede ser una realidad, está el papel de los estrógenos en la osteoformación.^(19,20)

En las células, los estrógenos bloquean la osteoclastogénesis y además, entorpecen la capacidad funcional de los osteoclastos y, a la vez, estimulan su desaparición vía apoptosis. La acción estrogénica alcanza incluso a la viabilidad de osteocitos.⁽²⁰⁾

También a nivel molecular se conoce la acción de los estrógenos en las células óseas. Estas disponen de receptores específicos, tanto y en osteoblastos y en osteoclastos.⁽²⁰⁾

Otro aspecto de interés sobre la acción de los estrógenos a nivel molecular, consiste en la confirmación de acciones no genotrópicas en la regulación del metabolismo óseo.⁽²⁰⁾

En resumen, los estrógenos constituyen el principal inhibidor endógeno de la reabsorción ósea y su acción se explica por varios mecanismos:⁽²¹⁾

- ✓ Reducen el número de osteoclastos in vivo, suprimiendo posiblemente sus precursores.
- ✓ Tienen un efecto inhibitorio en las citocinas proresortivas (IL-1, IL-6) y TNF alfa.
- ✓ Se ha descrito una acción directa sobre los osteoblastos que incrementan la producción de osteoprotegerina (OPG) e inhiben la actividad del receptor activador del factor nuclear kappa-b (RANK).
- ✓ Estimulan la producción de factor transformador de crecimiento b (TGF-b), que actúa reduciendo la generación de los osteoclastos, su longevidad y la expresión de catepsina K (proteasa catepsina) que degrada el hueso y permite, tras el bombeo de protones en el área, excavar los túneles en el proceso de remodelación ósea por las unidades multicelulares básicas (bone multicellular unit [BMU]).

Cuando las concentraciones de estrógenos disminuyen hasta cierto valor, aumentan las citocinas estimuladoras de los osteoclastos, se produce menor cantidad de OPG y más

RANKL proosteoclastogénico. De igual manera, la mayor generación de osteoclastos induce más apoptosis de los osteocitos, lo que equivale en la práctica a una mayor actividad de las BMU, que excavan grandes agujeros en el hueso, las cuales deterioran su microestructura y resistencia ósea. Si la mujer no alcanzó suficiente PMO en su juventud y se prolonga la pérdida ósea postmenopáusica, acontecen las fracturas “espontáneas” osteoporóticas.^(20,21,22,23)

Todo lo expuesto anteriormente, pone de manifiesto la gran importancia de los estrógenos en el metabolismo óseo, a un nivel similar de otros efectos tradicionales ya conocidos sobre la glándula mamaria o el endometrio.

En resumen, la calidad ósea define un conjunto de características que influyen en la resistencia ósea: estas son las propiedades estructurales y materiales del hueso, que a su vez están determinadas por el remodelado óseo, altamente influenciado por los estrógenos. Conocer los factores que condicionan la calidad ósea, permitirá predecir mejor el riesgo de fractura y actuar consecuentemente desde el punto de vista terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mellibovsky L, Díez A. ¿Qué Significa la Calidad Ósea? Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2006; 7(4): 165-76.
2. Bilezikian JP. Osteoporosis. *Endocrinol and Metab Clin of N Am.* 2009; 32: 1-321.
3. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991; 90: 107-110.
4. Conferencia de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Instituto Nacional de la Salud, USA. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 2000; 9: 231-239.
5. Paisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocr and Metab Clin of N Am.* 2009; 32:15-24.
6. Schnatz PF, Marakovits KA, Dubois M, O' Sullivan DM. Osteoporosis screening and treatment guidelines: are they being followed? *Menopause,* Jul 8. 2011; 18(10): 1072-78.
7. Ferrar L, Roux C, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Eastell R. Prevalence of non-fracture short vertebral height is similar in premenopausal and postmenopausal women: the osteoporosis and ultrasound study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(3):1035-40.
8. Rostom S, Allali F, Bennani L, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. The prevalence of vertebral fractures and health-related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2012; 32(4):971-80.
9. Justin Tortolani P, McCarthy EF, Sponseller PD. Déficit de densidad mineral ósea en niños. *J Am Acad Orthop Surg (Ed Esp).* 2007; 2: 123-32.
10. Sosa M, Gómez de Tejada MJ, Hernández D. Prevención de la osteoporosis. Concepto, clasificación, factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2010; 10 (Supl A): 7-11.
11. Lei SF, Jiang H, Deng FY, Deng HW. Searching for genes underlying susceptibility to osteoporotic fracture: current progress and future prospect. *Osteoporos Int.* 2007; 18:1157-75.

12. NIH. Consensus development panel on osteoporosis. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-95.
13. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, Geneva, Switzerland, 1994.
14. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui L, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*. 2012; 366(3): 225-33.
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort. *Modern Rheumatol*. 2011; 21(6):608-20.
16. Arrabal-Polo MA, Arrabal MM, de Haro Munoz T, López León VM, Merino Salas S, Ochoa Hortal MA. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int*. 2011; 108(11); 1903-8
17. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling? *Bone*. 2009; 35:1-3.
18. Rizzoli R. Atlas of Postmenopausal Osteoporosis. 5th ed. Londres: CMG; 2007.
19. Calderón AM. Los estrógenos y el hueso: revisión de la evidencia. *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48(2): 79-90.
20. Pérez FR, Cano A, Calaf J, Vázquez F, Ferrer J. Factores reguladores del recambio óseo: estrógenos y vitamina D. *Prog Obstet Ginecol*. 2009; 52(2): 99-108.
21. Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(8): 447-56.
22. Parikka V, Lehenkari P, Sassi ML, Halleen J, Risteli J, Härkönen P, et al. Estrogen reduces the depth of resorption pits by disturbing the organic bone matrix degradation activity of mature osteoclasts. *Endocrinology*. 2011; 142(12):5371-88.
23. Nakatani Y, Tamaki J, Komatsu M, Iki M, Kajita E. Effect of Distributing an Evidence-Based Guideline for Prevention of Osteoporosis on Health Education Programs in Municipal Health Centers: A Randomized Controlled Trial. *J Epidemiol*. 2012; 22(2): 103.