

Metabolismo óseo y osteoporosis: conceptos y funciones

Elda Leonor Pacheco-Pantoja, Paloma Salazar-Ciau, Víctor Yáñez-Pérez*

Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab.

ABSTRACT

Bone metabolism and osteoporosis: concepts and functions.

Our bones play a versatile role in our organism: from providing structure for the body, protection for organs, to serve as mineral stores, such as calcium and phosphorous, which are essential for bone development and stability. The skeleton reaches peak bone mass around age 30, after which they begin to decrease steadily. Although peak bone mass is highly determined by genetics, many modifiable factors can influence skeletal health, such as nutrition, exercise, certain diseases or medications. During lifetime, bones are remodeled, in a process where activated osteoclasts are able to reabsorb the mineralized surface and replace it with new bone produced by the osteoblasts. An impairment in this delicate balance can result in the pathophysiological changes appreciated in osteoporosis. In this descriptive review, a search was made in PubMed and aims to address concepts related to bone metabolism, osteoporosis, as well as the existent treatments of choice, focusing on bisphosphonates, particularly ibandronate.

RESUMEN

Los huesos tienen un papel versátil en nuestro organismo, desde proporcionar estructura para el cuerpo, protección para los órganos, hasta servir como reserva de minerales, como calcio y fósforo, que son esenciales para el desarrollo y la estabilidad ósea. El esqueleto alcanza la masa ósea máxima alrededor de los 30 años, después de lo cual comienza a disminuir de manera constante. Aunque, ésta está fuertemente determinada por la genética, muchos factores modificables pueden influir en la salud del esqueleto, como: la nutrición, el ejercicio, ciertas enfermedades o medicamentos. Durante el trascurso de la vida, los huesos se remodelan, proceso donde los osteoclastos activados pueden

Historial del artículo

Recibido: 11 may 2021

Aceptado: 3 nov 2021

Disponible en línea: 1 ene 2022

Palabras clave

Metabolismo óseo, osteoporosis, bisfosfonatos.

Keywords

Bone metabolism, osteoporosis, bisphosphonates.

Copyright © 2022 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

M. en CQB. Víctor Yáñez-Pérez, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab Carretera Mérida Progreso Km. 15.5 AP. 96 Cordemex, C.P. 97310, Mérida, Yucatán, México. Tel. (999)9424800 Ext. 679. Cel. (999)3386667
E.mail: victor.yanez@anahuac.mx
<https://revistabiomedica.mx>

reabsorber la superficie mineralizada y reemplazarla con hueso nuevo producido por los osteoblastos. Un deterioro de este delicado equilibrio puede resultar en los cambios fisiopatológicos apreciados en la osteoporosis. En esta revisión descriptiva, se realizó una búsqueda de información en PubMed y se tuvo como objetivo abordar conceptos relacionados con el metabolismo óseo, la osteoporosis, así como los tratamientos de elección existentes, centrándose en los bisfosfonatos, en particular el ibandronato.

INTRODUCCIÓN

Los temas relacionados con metabolismo óseo y sus alteraciones son un tópico recurrente, y en los últimos años, se ha avanzado significativamente en el tratamiento particularmente de la osteoporosis, por lo que una mayor comprensión de la morfología ósea y los mecanismos subyacentes que la causan siguen siendo pertinentes. La osteoporosis condiciona en los pacientes el riesgo de fractura como resultado de una densidad mineral disminuida y defectos en la microarquitectura esquelética. En muchas ocasiones es asintomática y no diagnosticada, manifestándose como fractura en cadera, en extremidades, pelvis o vértebras, con tiempos variables de hospitalización y costos. En los últimos años, los bisfosfonatos se han utilizado ampliamente en el tratamiento clínico de la osteoporosis. Estos compuestos tienen grandes ventajas, desde inhibir eficazmente la destrucción y la resorción ósea, hasta promover la recuperación física del paciente.

GENERALIDADES DEL METABOLISMO ÓSEO

El tejido óseo está integrado por componentes orgánicos e inorgánicos. Los primeros, comprenden la osteonectina, osteocalcina, colágeno, glicoproteínas, lípidos y las células óseas, mientras que los componentes inorgánicos incluyen sales de fosfato, carbonato cálcico y, en menor porcentaje, magnesio, sodio, potasio, boro, cobalto, flúor, sulfatos y citratos (1). El recambio óseo es el proceso de renovación del tejido deteriorado y se desarrolla a partir de la actuación de las denominadas

“unidades de recambio óseo”. Entendiendo que la pérdida ósea ocurre tanto por aumento de la actividad osteoclástica, como por disminución de la actividad osteoblástica o por una combinación de ambos, la masa ósea es el resultado del equilibrio de estas dos actividades metabólicas opuestas, pero necesarias entre sí y que ocurren bajo un delicado y estricto mecanismo de regulación. Estos ciclos de remodelación ósea comprenden de dos a ocho meses y se encuentran regulados por factores endógenos y exógenos de tipo genético, mecánico, neurovascular, nutricional, hormonal, entre otros (2). Histológicamente, existen dos tipos principales de tejido óseo: el hueso cortical y el trabecular (3) (Figura 1A).

A)



B)

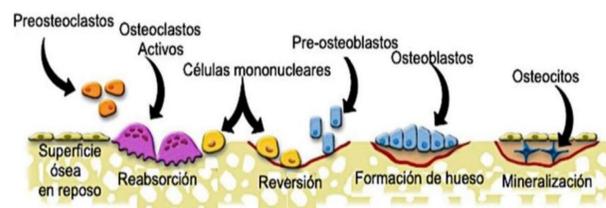


Figura 1. A) Sección transversal de hueso en la que puede observarse el hueso cortical o compacto y el esponjoso o trabecular [Modificado de Ref (3)]. B) Unidad de remodelación ósea. El hueso es degradado por los osteoclastos para ser reformado por osteoblastos y remineralizado por los osteocitos [Modificado de Ref (4)].

Hueso cortical

Este tipo constituye aproximadamente el 80% de la masa total del tejido esquelético, con una elevada densidad de masa por volumen y porosidad disminuida y es prominente en las diáfisis, donde

forma una capa de alta densidad (corteza) que rodea el canal medular. Este diseño estructural distribuye el mineral óseo alejado de los puntos de flexión, lo que resulta en un aumento sustancial en la resistencia a la flexión sin un aumento concomitante en el peso del hueso, confiriendo rigidez para la acción muscular y el soporte de peso, pero también la ligereza suficiente para una locomoción eficiente. Desde el punto de vista biomecánico, las propiedades de los huesos están influenciadas por los músculos, no obstante, la interrelación entre músculo y hueso aún no ha sido completamente dilucidada. Fisiológicamente, la noción de esta interacción no sólo implicaría las relaciones anatómicas entre estos dos componentes del aparato locomotor, sino también los numerosos mensajes que pueden ocurrir de forma distante a través de señales biomecánicas, como la transmisión de la carga al hueso por parte de los músculos desde las inserciones. A este respecto, la fuerza de presión manual o “agarre” es uno de los parámetros más utilizados para medir la capacidad de la transmisión de carga mediada por la contracción del músculo (5), así como un indicador del grado de actividad del metabolismo óseo y la aparición de fracturas (6).

Hueso trabecular

Por otra parte, el hueso trabecular o esponjoso se compone de numerosos espacios que dan una apariencia de esponja. La matriz ósea, está organizada en una red tridimensional de estructuras llamadas trabéculas y los espacios entre ellas están ocupados con tejido medular y vasos sanguíneos. Constituye aproximadamente el 20% del esqueleto humano y se encuentra en la mayoría de las áreas del hueso que no están sujetas a un alto estrés mecánico. Es el componente principal de las costillas, los omóplatos, los huesos planos del cráneo, entre otros. Diferentes proporciones de espacio con respecto al tejido denso del hueso se encuentran en distintos sitios según la necesidad de fuerza o flexibilidad (7).

Remodelación ósea

El hueso responde al estrés mecánico al sufrir una ruptura o bajo estímulos hormonales y otros tipos y se encuentra continuamente en un proceso de renovación/degradación en una dinámica

denominada “remodelación ósea”. El proceso implica los siguientes eventos (Figura 1B): el hueso “nuevo” se sintetiza inicialmente a través de la formación de un osteoide, matriz de proteínas compuesta principalmente de colágeno (4). Posteriormente, el osteoide se mineraliza con calcio y fósforo para dar paso a la remodelación ósea, la cual se encuentra orquestada por osteoclastos que reabsorben el hueso, los osteoblastos que dirigen la acción de reformación del hueso y los osteocitos que regulan el metabolismo mineral. Los cambios patológicos que se manifiestan en el hueso siempre están regulados por el desequilibrio entre la reabsorción y formación óseas. El remodelado óseo, entonces, puede ser caracterizado por cuatro fases: 1) activación, en la cual se reclutan y comienza la transformación de los macrófagos en osteoclastos; 2) resorción, cuando los osteoclastos reabsorben el hueso; 3) reversión, los osteoclastos sufren apoptosis y se incorporan los osteoblastos y 4) formación, donde los osteoblastos establecen una nueva matriz ósea orgánica que posteriormente se mineraliza. Por definición, la remodelación ósea es un proceso en el que los osteoclastos y los osteoblastos funcionan secuencialmente en la misma matriz.

Osteoblastos y osteoclastos

Los osteoblastos son células formadoras de hueso especializadas, que se desarrollan a partir de células madre mesenquimales pluripotentes. Entre sus características más notables, se encuentra la presencia de receptores para la hormona paratiroidea, así como la expresión de factores para control osteoclástico, producción de proteínas de la matriz ósea y mineralización ósea (8). Las células osteoblásticas activas comprenden una población diversa que incluye formas inmaduras y diferenciadas, de las cuales estas últimas son capaces de producir matriz ósea. La diferenciación ocurre bajo el control del factor de transcripción RUNX2 también conocido como CBFA1 (9) y dependiendo de la etapa en la que se encuentren, será la contribución funcional de estas células a la remodelación ósea *in vivo*. Un punto crucial aquí son las interacciones que puedan estar ocurriendo

entre los osteoblastos y los osteoclastos, ya que la acción recíproca mantiene la homeostasis y la salud esquelética.

Los osteoclastos, son células mieloides diferenciadas que se adaptan de manera única para degradar o reabsorber la matriz ósea mineralizada, con características morfológicas y fenotípicas que incluyen la multinuclearidad, la expresión de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (ACP5), así como el receptor de calcitonina (10). La transformación de los precursores hacia osteoclastos maduros es dependiente del factor estimulante de macrófagos y RANKL (activador del receptor del ligando NF- κ B) los cuales son críticos para la supervivencia, expansión y diferenciación de las células precursoras de osteoclastos *in vitro* (11). Para que la osteoclastogénesis se lleve a cabo, los precursores deben encontrarse en circulación cerca del sitio a reabsorber y fusionarse para formar un osteoclasto multinucleado. Este proceso se asocia con la expresión de la ACP5, una enzima auxiliar en la resorción ósea en osteoclastos completamente diferenciados. El eje de señalización al que pertenece RANKL juega un papel muy importante en la biología del osteoclasto y se requiere que los osteoblastos expresen la osteoprotegerina (OPG), la cual actúa como un “señuelo” para RANKL ocupando competitivamente los sitios de unión de éste en las células estromales, inactivando la generación de osteoclastos y, por ende, reduciendo la reabsorción ósea. En otras palabras, las células de origen mesenquimatoso pueden controlar la osteoclastogénesis en una dirección positiva al aumentar la expresión de RANKL y disminuyendo la expresión de OPG o viceversa, para modular la actividad de resorción (12).

Densidad mineral ósea

La naturaleza compleja del hueso le otorga sus propiedades mecánicas únicas en gran parte debido a la combinación de una matriz orgánica (principalmente colágeno tipo I) y el componente mineral (cristal de hidroxiapatita incrustado en las fibras de colágeno), la primera aporta resistencia ósea, mientras que el segundo es responsable de

su tenacidad y deformación plástica. Como es de suponer, cualquier cambio en la composición de la matriz tendrá un efecto sobre propiedades físicas, por lo que el aumento del riesgo de fractura es atribuible a la alteración de las propiedades del material tisular y estructurales, por lo que la organización arquitectónica y la masa ósea son factores que influyen en la resistencia a la fuerza aplicada. El adecuado balance de la cantidad de hueso cortical y trabecular permite equilibrar la masa y la fuerza, lo que, junto con la estimulación hormonal, puede conducir a un aumento o disminución de la solidez y la arquitectura esqueléticas, teniendo como los principales contribuyentes a la resistencia ósea el número de trabéculas por área, el grosor, la orientación y la conectividad (13). Por esta razón, la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) de área o volumétrica se ha utilizado como la principal herramienta de detección clínica y preoperatoria para evaluar la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. La DMO por área se define como el contenido de tejido mineralizado en gramos por centímetros cuadrados (g/cm^2), mientras que la volumétrica se expresa como la relación entre el contenido de mineral y el tamaño del hueso, expresado en gramos por centímetro cúbico (g/cm^3). Los dos índices son ligeramente diferentes, ya que los valores equivalentes por volumen en huesos de diferente tamaño dan como resultado diferentes cifras de la DMO por área: cuanto más grande es el hueso, mayor es el valor de este último (13). Estas dos cuantificaciones se realizan mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), por lo general de la columna lumbar y la cadera (14).

La masa ósea máxima representa la cantidad máxima de contenido mineral de todo el cuerpo alcanzado durante la vida de un individuo, llegando a un 25% de esta cifra en un intervalo de dos años alrededor del momento en que se logra la altura máxima, y el 90% alcanzada aproximadamente a la edad de 18 años (15). En un escenario clínico, la DMO es una estimación directamente relacionada con el riesgo de fractura y puede verse afectada por muchos factores, como la maduración sexual, la edad, la genética, la actividad física, el estilo de

vida, el calcio en la dieta y la menopausia (16). La interpretación más recurrente de esta determinación se obtiene de la comparación de la DMO de un paciente con el valor promedio para una población de adultos jóvenes del mismo sexo y raza. Para mantener una DMO adecuada se recomienda un consumo mínimo de 1200 mg de calcio para permitir la mineralización diariamente hasta los 25 años y después a partir de los 45 no debe ser inferior a 1 g y tras la menopausia debe ser por lo menos 1500 mg al día (17).

OSTEOPOROSIS

Generalidades

La osteoporosis es un trastorno del esqueleto que se caracteriza por disminución de la masa ósea y de su resistencia, que predispone a las personas a un mayor riesgo de fracturas (18). De hecho, la fortaleza del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso el término basado en la cuantificación de la DMO e interpretado en términos de desviaciones estándar. Para este propósito, al sujeto se le asigna una puntuación T (*t-score*), por encima o por debajo de la media de la DMO para jóvenes adultos, con lo cual un puntaje de cero significa que su DMO es igual a la norma para un adulto joven sano. Cuantas más desviaciones estándar estén por debajo de cero, menor será su DMO y tendrá un mayor riesgo de fractura. En la tabla 1 se muestran las definiciones de la OMS para determinar si una persona padece osteoporosis, basadas en la DMO (19). Cabe notar que el término “fractura por fragilidad” es causada por una lesión que normalmente sería insuficiente para ocasionar una fractura en el hueso en un sujeto. Debido a esto, cuando hay sospecha de riesgo, es necesario recurrir a la evaluación de la masa ósea por medio de la DXA para la obtención de la DMO ya sea en columna vertebral, cadera o donde se determine como alto riesgo. Este método puede y debe ser usado para evaluar la respuesta a la terapia aplicada, de acuerdo con el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-049-SSA2-2017 para la prevención, detección, diagnóstico,

tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la osteoporosis (20). Otra herramienta cuyo uso se ha generalizado de manera importante, es la Evaluación para Riesgo de Fractura, la cual involucra a los factores de riesgo y permite obtener un puntaje para apoyar la toma de decisiones y con esto determinar el soporte farmacológico. Incluye factores de riesgo conocidos y un peso específico que pueda arrojar la posibilidad de que un sujeto pueda presentar una fractura en los próximos 10 años y puede incluir o no, la DMO de la región de la cadera pero tomando en cuenta: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), antecedentes de haber sufrido fractura previa antes de los 50 años de edad, antecedente familiar de fractura de cadera en los padres (línea materna), ser fumador activo, uso de corticoides, beber más de dos unidades de alcohol al día, presentar artritis reumatoide o saberse portador de osteoporosis secundaria. Una vez obtenidos todos estos datos se calcula el puntaje obtenido, el cual arrojará la población en la que una intervención terapéutica sería adecuada (21).

Tabla 1. Definiciones de la Organización Mundial de la Salud para determinar si una persona padece osteoporosis basadas en los niveles de DMO

Nivel	Definición
Normal	DMO dentro de 1 DE (± 1) de la media del adulto joven.
Baja masa ósea	DMO entre -1 y -2.5 DE por debajo de la media de los adultos jóvenes.
Osteoporosis	DMO es 2.5 DE o más por debajo de la media del adulto joven (-2.5 DE o menos).
Osteoporosis severa (establecida)	DMO es más de 2.5 DE por debajo de la media del adulto joven y una o más fracturas osteoporóticas.

DE= desviación estándar

Epidemiología

Aproximadamente el 30% de las mujeres posmenopáusicas caucásicas, presentan osteoporosis con riesgo de complicaciones importantes como son las fracturas de la cadera, muñeca y vértebras asociándolo con morbilidad, disminución en la calidad de vida y abandono social (22). En 2015, un análisis (23) estimó el número de personas en

todo el mundo mayores de 50 años que podrían presentar un riesgo elevado de fractura, se determinó que para el año 2040 el número de hombres y mujeres podría alcanzar los 319 millones. En el caso específico de México, en 2013, un estudio reportó que el costo estimado de las fracturas por fragilidad era de 256 millones de dólares (mdd) y se proyectaba un incremento del 41.7% para el 2020, lo cual representa aproximadamente 363 mdd (24). Otro estudio, realizado en México, pronosticó para el 2020 unos 3 millones de personas mayores de 50 años con diagnóstico de osteoporosis quienes tendrían que someterse a una intervención farmacológica para disminuir el riesgo de fractura por pérdida ósea (25). Un estudio más amplio cuyo objetivo fue la indagación sobre la prevalencia e incidencia de fracturas vertebrales a nivel mundial, reportó un riesgo “intermedio” (20%) para México (26). Aunque no existen datos oficiales, un estudio que analizó la mediana de edad de la menopausia en áreas urbanas de Latinoamérica, reportó que para la Ciudad de México fue de 47.6 años (27). Esto tiene implicaciones en la salud ósea, ya que, de acuerdo con la Guía para el Manejo de la Osteoporosis y las Fracturas por Fragilidad publicada en 2019 (28), la evaluación de la DMO está indicada en mujeres de cualquier edad que presenten un factor de riesgo mayor, dentro de los que se enlistan: fracturas por fragilidad previas causadas por un trauma mínimo, historial familiar materno de fracturas osteoporóticas antes de los 75 años de edad, menopausia alrededor de los 45 años de edad, IMC <19kg/m² y terapia prolongada con glucocorticoides. Un dato relevante, es que existe un número limitado de estudios que reportan la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población femenina mexicana, pero al menos dos publicaciones integraron estas cifras en mayores de 45 años: 16% para osteoporosis y 41% para osteopenia (29) en una muestra de 654 mujeres; el segundo estudio fue realizado en el estado de Aguascalientes y las cifras fueron de 13.6% y 39.8%, respectivamente en 389 mujeres (30). En el aspecto clínico, las fracturas de cadera se asocian con un incremento significativo en la mortalidad, ocurriendo más comúnmente entre tres a seis meses

posteriores al evento. Además de las patologías subyacentes, las fracturas pueden ser causa de morbilidad y mortalidad significativa en adultos mayores, afectando a hombres y mujeres (31).

Por otra parte, la etnia, la raza y el sexo, influyen en la epidemiología de las fracturas. Una revisión semi sistemática (32), encontró tasas de fractura más altas en las mujeres blancas y una DMO mayor en las afroamericanas; sin embargo, los estudios revisados, coincidieron en que éstas tienen más probabilidades de morir después de una fractura de cadera y estancias hospitalarias más largas. Los factores de riesgo consistentes para fracturas en todas las etnias incluyen edad avanzada, menor DMO, antecedentes de fracturas y antecedentes de dos o más caídas. A pesar de todos los avances y el gran cúmulo de artículos publicados, aún existen disparidades étnicas y raciales en la detección, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis.

Uso de bisfosfonatos, el caso del ibandronato

En las últimas décadas se han desarrollado varios medicamentos que pueden prevenir las fracturas, sin embargo, aunque el efecto de este tratamiento sobre las fracturas vertebrales es aceptable, el efecto que tiene sobre las no vertebrales es menos satisfactorio, ya que requiere al menos un año de tratamiento (33).

En términos generales, el tratamiento se ha enfocado en modular el remodelado óseo, influyendo en las acciones tanto de osteoblastos como de osteoclastos. Por citar algunos ejemplos, en el ámbito endocrinológico se encuentra la calcitonina que ha sido un candidato para el tratamiento de la osteoporosis, aunque su uso, se ha visto ensombrecido por reportes que lo asocian al desarrollo de cáncer (34) o eventos adversos tan intensos que, incluso un estudio de fase III suspendió el desarrollo del medicamento (35). No obstante, la literatura actual no apoya un mecanismo de acción como un acelerador de tumores o estimulante de oncogenes, su uso no es una terapia de preferencia (36). En este apartado, sin embargo, la atención se centrará en torno a los bisfosfonatos (BF), debido a que es una de las terapias más usadas para el manejo de fracturas por osteoporosis, con

mención particular al ibandronato puesto que, no se ubicaron referencias en la literatura publicada sobre el uso de BF en general en la población mexicana, pero sí existe un estudio específicamente en ésta, relacionado con la adherencia al tratamiento (37), asimismo, un estudio reciente reportó que para el tratamiento de la osteoporosis senil, el costo-beneficio del ibandronato sódico es superior al del zoledronato sódico (38).

Los BF son fármacos que han sido desarrollados para el tratamiento del metabolismo óseo y cálcico y su principal función es inhibir la resorción ósea (39). El mecanismo de acción de los BF se produce en tres compartimientos relacionados entre sí: a) tisular, con la disminución del recambio óseo, involucrando modificación del número y actividad de las unidades multicelulares básicas (precursores de osteoclastos); b) celular, con variación desde el reclutamiento, adhesión, y en general, la fisiología osteoclástica y c) molecular, con acumulación de elementos moleculares que alteran el ciclo del osteoclasto, conduciéndolo a la apoptosis. Estructuralmente, los BF son derivados químicamente estables del pirofosfato inorgánico (PPi) (40) (Figura 2A). En el metabolismo humano, el PPi se libera como un subproducto de muchas de las reacciones sintéticas del cuerpo; por lo tanto, se puede detectar fácilmente en muchos tejidos, incluida la sangre y la orina (41). Los primeros BF utilizados no contenían nitrógeno (etidronato, clodronato, y tiludronato) y su estructura es muy similar al PPi (Figura 2B), su mecanismo de acción consistía en su incorporación al ATP, con posible acumulación en el interior de los osteoclastos, sin posibilidad de eliminación y como consecuencia, la interferencia con procesos dependientes de ATP y posterior apoptosis (41). A diferencia de los primeros bisfosfonatos, los de segunda y tercera generación, como el risedronato (Figura 2C), el alendronato (Figura 2D), el ibandronato (Figura 2E), y el ácido zoledrónico (Figura 2F), que tienen una cadena lateral que contiene nitrógeno (40). El mecanismo apoptótico activado por los BF de segunda y tercera generación es diferente de los de la primera, ya que ejercen una acción alostérica en las enzimas geranyl

difosfato sintasa y la farnesil difosfato sintasa, que actúan en la vía del mevalonato, catalizando la condensación secuencial de varios sustratos para dar como resultado el pirofosfato de farnesil de 15 carbonos, que sirve como sustrato para otros procesos biosintéticos y que forma parte de la síntesis endógena de colesterol, esteroides derivados y lípidos isoprenoides (42). La consecuencia de la falta de isoprenoides frena la prenilación de ciertas proteínas que se requieren para el ensamblaje de estructuras del citoesqueleto y formación del borde rugoso del osteoclasto, y con ello, la disminución de la resorción ósea (43). Por otro lado, al ser análogos estructurales de los pirofosfatos naturales, se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso generando modificaciones moleculares que evitan la degradación por los osteoclastos resultando en la disminución de la reabsorción del hueso. Asimismo, existe evidencia que sugiere que el uso prolongado de los BF podría inhibir a los osteoblastos y potencialmente inhibir la formación ósea, pero los beneficios son superiores a este riesgo (44). En la actualidad, la terapia con BF nitrogenados es de las más favorecidas, aunque en términos generales, la adherencia al tratamiento juega un papel crucial en el éxito de cualquier terapia. La pobre adherencia tiene un impacto negativo para el riesgo de fractura, elevados costos de atención médica, ingresos en las estancias médicas y estudios, medicamentos adicionales y por ende una disminución en la calidad de vida (45). En este sentido, las preparaciones intravenosas de BF pueden ser las más apropiadas para ciertos pacientes con problemas de absorción intestinal (como el intestino corto o la enfermedad de Crohn), en los que la intervención que previene la pérdida ósea es crucial ya que estos síndromes causan importantes disminuciones de la DMO (46). La eficacia y seguridad clínicas de estos tratamientos depende en gran medida del apego al tratamiento por parte del paciente, el cual puede estar regido por la diversificación de presentaciones en el mercado, así como por la vía de administración indicada, con opción oral o intravenosa.

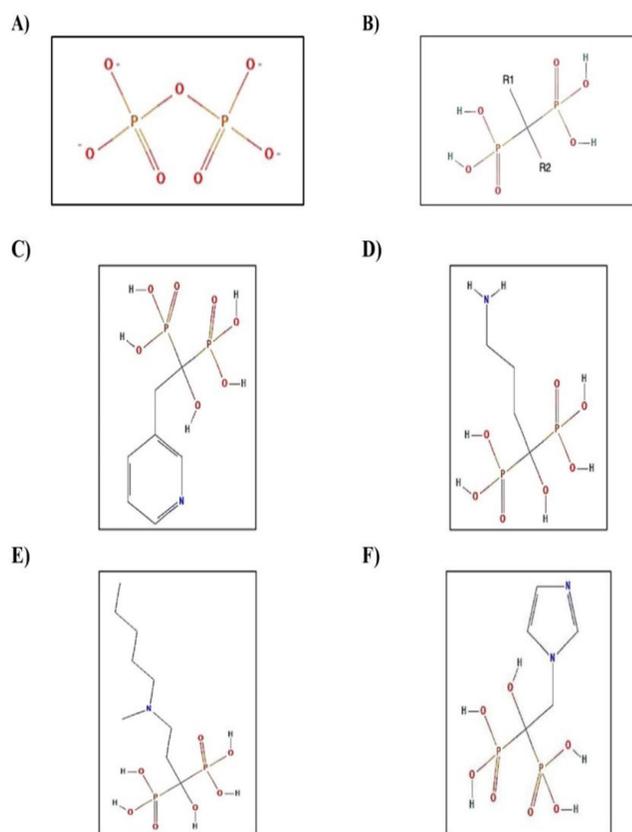


Figura 2. Estructuras químicas de: A) pirofosfato. B) un bisfosfonato. C) risedronato. D) alendronato. E) ibandronato. F) del ácido zoledrónico. [Modificado de Ref (40)].

En nuestro país, existe limitada evidencia sobre la terapia antirresortiva con bisfosfonatos y la adherencia a este tratamiento. Sin embargo, un reporte publicado en 2010 se enfocó en mujeres mexicanas y chilenas con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica (37). El propósito fue evaluar la estrategia denominada bio-retroalimentación (BR) en el apego terapéutico de ibandronato (IBN), la cual consiste en informar a las pacientes los valores de los marcadores bioquímicos utilizados para el remodelado óseo después de un tiempo. Los resultados indicaron que tanto la BR como la dosis única mensual incrementan significativamente el apego adecuado al tratamiento con IBN. Por otro lado, otro estudio mencionado al inicio de este apartado (38), reveló que, para el tratamiento de la osteoporosis senil, la eficacia y las reacciones adversas del IBN de sodio y el zoledronato de sodio

fueron similares, así como los índices de mejora en la calidad de vida. Sin embargo, el costo beneficio del IBN sódico es mejor que la del zoledronato sódico. En cuanto a la administración del IBN, la vía oral presenta menos de 1% de absorción en intestino, en ayuno y el paciente no deberá reposar durante los 30-60 minutos posteriores a la administración, ya que puede causar irritación esofágica (47). Debido a la baja absorción intestinal al pasar por el proceso digestivo del IBN y la ya mencionada secuencia de administración incómoda para muchos pacientes, se hace complejo llevarla a cabo en enfermos hospitalizados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones y derivado de la necesidad de una dosificación menos compleja en los tiempos de consumo y más espaciada en su uso, es importante disponer de la vía intravenosa, aunque su logística implique gastos adicionales para el paciente, al no encontrarse en algún cuadro básico de atención (45).

CONCLUSIÓN

En resumen, el estudio y la revisión de los mecanismos que causan el desbalance de la regulación del metabolismo óseo aún continúa siendo pertinente para sentar las bases de la importancia de su tratamiento. Este último teniendo como base los aspectos biológicos, epidemiológicos e incluso económicos e idiosincráticos de la población afectada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Florencio-Silva R, Rodrigues da Silva Sasso G, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Sérgio-Cerri P. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 1-17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>

2. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018; 55(3): 308-327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
3. AMGEN. New Insights in Bone Biology. Introduction to Bone Biology. Recursos digitales. <https://www.bonebiology.amgen.com/bone-health/osteoblasts-osteoclasts.html> (consultado en mayo 2021).
4. Orthopaedics One. The Orthopaedic knowledge network. 2015. En línea: <https://www.orthopaedicsone.com/display/Clerkship/Describe+the+process+of+bone+remodeling>.
5. Zammit AR, Robitaille A, Piccinin AM, Muniz-Terrera G, Hofer SM. Associations between aging related changes in grip strength and cognitive function in older adults: A systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74(4): 519-27. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly046>
6. Hart NH, Nimpfius S, Rantalainen T, Ireland A, Siafarikas A, Newton RU. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017; 17(3): 114-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860414/>
7. Johansson L, Sundh D, Zoulakis M, Rudang R, Darelid A, Brisby H, et al. The prevalence of vertebral fractures is associated with reduced hip bone density and inferior peripheral appendicular volumetric bone density and structure in older women. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(2): 250–60. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3297>
8. Marín-Llera JC, Garciadiego-Cázares D, Chimal-Monroy J. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms That Control Early Cell Fate Decisions During Appendicular Skeletogenesis. *Front Genet.* 2019; 10: 977. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00977>
9. Chan W, Tan Z, To M, Chan D. Regulation and Role of Transcription Factors in Osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5445. <https://doi.org/10.3390/ijms22115445>
10. Kodama J, Kaito T. Osteoclast Multinucleation: Review of Current Literature. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5685. <https://doi.org/10.3390/ijms21165685>
11. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen.* 2020; 40: 2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
12. Boyce BF, Xiu Y, Li J, Xing L, Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab.* 2015; 30(1): 35–44. <https://doi.org/10.3803/enm.2015.30.1.35>
13. Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Ann Rev Biomed Eng.* 2018; 20: 119–43. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121139>
14. Barberán M, Campusano C, Trincado P, Oviedo S, Brantes S, Sapunar J, *et al.* Recomendaciones para el uso correcto de densitometría ósea en la práctica clínica. Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. *Rev Méd Chile.* 2018; 146(12): 1471-80. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018001201471>
15. Lu J, Shin Y, Yen MS, Sun SS. Peak bone mass and patterns of change in total bone mineral density and bone mineral contents from childhood into young adulthood. *J Clin Densitom.* 2016; 19(2): 180–91. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.08.001>
16. Santos L, Elliott-Sale KJ, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology.* 2017; 18(6): 931–46. <https://dx.doi.org/10.1007/s10522-017-9732-6>
17. Li K, Wang XF, Li DY, Chen YC, Zhao LJ, Liu XG, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2443–52. <https://dx.doi.org/10.2147/2FCIA.S157523>
18. Albergaria BH, Chalem M, Clark P, Messina OD, Pereira R, Vidal LF. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America-current structure and future directions. *Arch Osteoporos.* 2018; 13(1): 90. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0505-x>
19. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Bone Mass Measurement: What the Numbers Mean. 2018. En línea: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/bone-mass-measure>.
20. Secretaría de Gobernación. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-049-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la osteoporosis. *Diario Oficial de La Federación.* 2017. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5496348&fecha=06/09/2017#:~:text=PROYECTO%20de%20Norma%20Oficial%20Mexicana,vigilancia%20epidemiol%C3%B3gica%20de%20la%20osteoporosis.
21. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, *et al.* A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016; 11(1): 25. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, *et al.* (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1): 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
23. Odén A, McCloskey EV, Kanis JA, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int.* 2015;26(9): 2243–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3154-6>

24. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia-Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, *et al.* The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019; 22(7): 638-44, <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1590843>
25. Clark P, Ramírez-Pérez E, Reyes-López A. Umbrales de evaluación e intervención para la detección de casos en riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad con FRAX en población mexicana para el primer nivel de salud. *Gac Med Mex.* 2016; 152(Suppl: 2): 22-31. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68742>
26. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017; 28(5): 1531-42. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3909-3>
27. Tserotas K, Blümel JE. (2019) Menopause research in Latin America. *Climacteric.* 2019; 22(1): 17-21, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1540565>
28. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, *et al.* Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(1): 85-102, <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>
29. Mendoza Romo MA, Escalante Pulido JM, Martínez Zúñiga R, Ramírez Arriola MC. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinación por densitometría periférica. *Rev Med IMSS.* 2003; 41(3): 193-202. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2003/im033b.pdf>
30. Rosales-Aujang E, Muñoz-Enciso JM, Arias-Ulloa R. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su relación con factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82(4): 223-28. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48760>
31. Cooper C, Ferrari S. IOF Compendium of Osteoporosis. 2019. En línea: <https://bit.ly/3pygUGo>
32. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(7): 1891-9. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1863-5>
33. Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20: 399, <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2769-8>
34. Okamoto H, Shibasaki N, Yoshimura T, Uzawa T, Sugimoto T. Association between elcatonin use and cancer risk in Japan: A follow-up study after a randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-weekly elcatonin in primary postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2020; 6(1): 15-19, <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.02.001>
35. Henriksen K, Byrjalsen I, Andersen JR, Bihlet AR, Russo LA, Alexandersen P, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D. *Bone.* 2016; 91: 122-9. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.07.019>
36. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(1): 13-9. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3339-z>
37. García-Hernández P, Carranza-Lira S, Motta-Martínez E. Apego al ibandronato mensual en mujeres mexicanas y chilenas con osteoporosis, con o sin una estrategia de bio-retroalimentación. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78(6): 322-8. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27254>
38. Liang S, Hu S, Guo H, Dong L, Liu G, Liu Y. Ibandronate sodium and zoledronate sodium in the treatment of senile osteoporosis: efficacy, impact on quality of life and cost-effectiveness analysis. *Am J Transl Res.* 2021; 13(3): 1764-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8014411/>
39. Qayoom I, Raina DB, Širka A, Tarasevičius Š, Tägil M, Kumar A, *et al.* Anabolic and antiresorptive actions of locally delivered bisphosphonates for bone repair: A review. *Bone Joint Res.* 2018; 7(10): 548-60. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.710.BJR-2018-0015.R2>
40. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (accessed on May, 2020).
41. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell R. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *Brit J Clin Pharmacol.* 2019; 85(6): 1052-62, <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
42. Qiu YQ. KEGG Pathway Database. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho KH, Yokota H. (Eds.), *Encyclopedia of Systems Biology* (pp. 1068-1069). 2013. Springer New York.
43. Roy M, Roux S. Rab GTPases in Osteoclastic Bone Resorption and Autophagy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7655. <https://doi.org/10.3390/ijms21207655>
44. Huang KC, Cheng CC, Chuang PY, Yang TY. The effects of zoledronate on the survival and function of human osteoblast-like cells. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16(355): 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0818-5>
45. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El correcto cumplimiento del tratamiento para la osteoporosis: aún nos queda mucho por hacer. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016; 8(1): 3-4. <https://scielo.org>

isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2016000100001

46. Yao L, Wang H, Dong W, Liu Z, Mao H. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(3): e5861-7. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005861>
47. Center for Drug Evaluation and Research. En línea: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021455Orig1s007.pdf