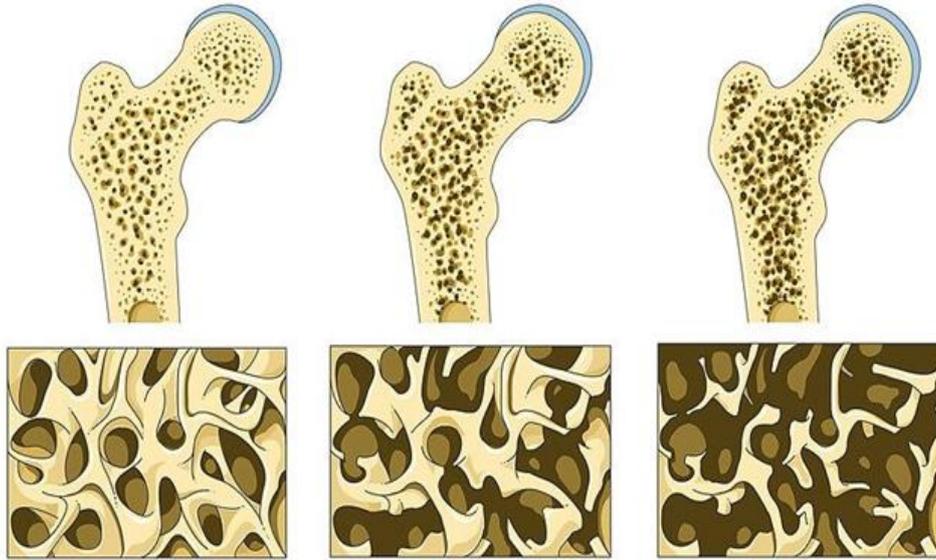


LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA



**FACULTAD DE FARMACIA
MARIA DOLORES SOLANO LOZANO
CURSO 2021/2022**

Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia



La osteoporosis en la mujer postmenopáusica

Alumno: María Dolores Solano Lozano

Departamento de Fisiología

Tutora: María Luisa Calonge Castrillo

Revisión bibliográfica

Sevilla, febrero 2022

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia



RESUMEN

La osteoporosis se define como una *enfermedad ósea caracterizada por una disminución de la densidad del tejido óseo y tiene como consecuencia una fragilidad exagerada de los huesos*. Esta enfermedad está relacionada en gran medida con la menopausia ya que durante esta etapa se produce un descenso de la densidad mineral ósea. Por ello, la afectación en mujeres postmenopáusicas es mayor, aunque esta enfermedad la padecen también los varones de edad avanzada.

Los huesos no son estructuras inertes, sino que se renuevan continuamente a lo largo de la vida, mediante un proceso denominado remodelación ósea, que protege la estructura del esqueleto y contribuye a la homeostasis del calcio y del fósforo. La remodelación consiste en la resorción del hueso viejo o dañado y el depósito de material óseo nuevo. Los osteoclastos y los osteoblastos son los principales tipos de células encargadas de las fases de resorción y formación ósea, si bien los osteocitos, células maduras del hueso, contribuyen a la formación de hueso favoreciendo su mineralización.

Los cambios que se producen durante el envejecimiento óseo y que conducen a la osteoporosis se deben principalmente a alteraciones hormonales, disminución de la densidad ósea y acumulación de células senescentes o envejecidas.

Los estrógenos favorecen la formación de hueso y disminuyen la resorción, mediante diversos mecanismos. La falta de estrógenos que se produce en la mujer postmenopáusica y en los varones de edad avanzada contribuye al desarrollo de la osteoporosis. En el presente trabajo hemos realizado una revisión bibliográfica sobre los mecanismos mediante los cuales la falta de estrógenos contribuye al desarrollo de la osteoporosis.

Palabras claves: osteoporosis, postmenopausia, densidad mineral ósea (DMO), remodelado óseo y estrógenos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Estructura y Fisiología del Hueso	1
Componente celular del tejido óseo	3
Tipos de huesos.....	5
Remodelado óseo.....	6
Fases de la remodelación ósea	7
Osteoporosis y prueba de densidad ósea	8
Osteopenia	9
Clasificación etiológica de la osteoporosis.....	10
Epidemiología.....	12
Tratamiento.....	13
Medidas no farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis.....	14
OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	15
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
Menopausia.....	16
Fisiología de la menopausia	17
Efecto de los estrógenos en el desarrollo de la osteoporosis.....	19
Relación de la Oxitocina con la osteoporosis.....	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad crónica que produce una pérdida de densidad y calidad del hueso y, en consecuencia, un aumento de la susceptibilidad a sufrir fracturas por caídas o incluso espontáneas. Por todo ello, tiene un impacto negativo en la salud física, emocional y mental de la población y principalmente de las mujeres postmenopáusicas (Keen and Reddivari, 2021). Se ha descrito que afecta a 1 de cada 3 mujeres y a 1 de cada 5 hombres por encima de los 50 años (Trevisan et al., 2020). Para entender la fisiopatología de la osteoporosis comenzaremos describiendo la estructura y fisiología del hueso.

Estructura y Fisiología del Hueso

El hueso es un órgano vivo en constante actividad que realiza una doble función: mecánica y metabólica (Megías et al., 2020). En relación con la función mecánica, los huesos constituyen la estructura fundamental para el apoyo y la protección de los órganos del cuerpo como el cerebro y la médula espinal o los órganos del interior de la cavidad torácica como los pulmones y el corazón. También son capaces de multiplicar la fuerza muscular y lograr el movimiento actuando como palancas para los músculos unidos a ellos. Respecto a la función metabólica, el tejido óseo almacena calcio y fósforo y regula su metabolismo. Por otro lado, alberga en la cavidad central o medular la médula ósea roja, fundamental para la producción de células sanguíneas (Figura 1). La hematopoyesis se mantiene durante toda la vida gracias al funcionamiento coordinado de células madre progenitoras y mesenquimales. Durante la infancia, los sitios más comunes de hematopoyesis son los huesos largos, como el fémur, la tibia o el peroné, mientras que en los adultos ocurre en los huesos cortos y planos como la pelvis, el esternón, el cráneo y las vértebras (Belyavsky et al., 2021).

En la Figura 1 se observa la estructura macroscópica de un hueso largo pudiendo distinguir: la parte externa del hueso, recubierta por una membrana de tejido conjuntivo fibroso y denso denominada **periostio**, y una capa interna de células que contiene las células osteoprogenitoras. La cavidad central se encuentra recubierta por una membrana delgada de tejido conectivo conocida como **endostio**. En el interior de la cavidad medular se encuentra la médula ósea amarilla, formada por células adiposas

que suponen una reserva energética, ya que almacenan grandes cantidades de triglicéridos (Gartner, 2021).

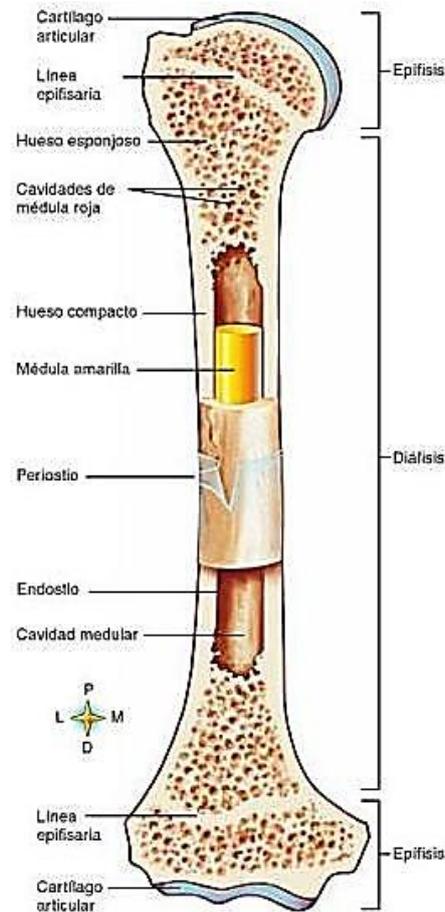


Figura 1. Estructura macroscópica y principales regiones del hueso largo (De la Cruz, 2014).

En los huesos largos, la fisis, placa o línea epifisaria es la placa de crecimiento, presente en las falanges, el peroné, la tibia, el fémur, el cúbito, el radio y el húmero. Permite el crecimiento del hueso a partir de una base de cartílago localizada en la epífisis, zona más ensanchada y terminal del hueso (Figura 1). La diáfisis es la zona alargada del hueso y la metáfisis es la zona de transición entre las dos anteriores (Atanelov and Bentley, 2021).

El hueso está compuesto por tejidos, siendo fundamental el tejido óseo, aunque también contiene otros tejidos, ya que presenta nervios, tejido adiposo, vasos sanguíneos... El tejido óseo es un tipo de tejido conectivo especializado que se caracteriza por su dureza debida a que sufre un proceso de mineralización. Presenta células y una matriz extracelular abundante con un componente inorgánico que

contiene principalmente cristales de hidroxapatita (fosfato cálcico cristalizado) y que representa hasta el 65% del peso seco de la matriz. El 35 % restante lo forma la parte orgánica compuesta por una gran cantidad de fibras de colágeno (aprox. 90%) y una pequeña proporción (aprox. 10%) de otras proteínas como la osteocalcina, proteoglucanos y factores de crecimiento, que le confieren al tejido óseo una gran consistencia y cierta elasticidad (Megías et al., 2020).

Componente celular del tejido óseo

El tejido óseo presenta tres tipos de células: i) los osteoblastos o células formadoras de hueso, ii) los osteoclastos o células destructoras de hueso y iii) los osteocitos o células maduras del hueso, que participan también en la formación ósea, ya que contribuyen a la mineralización de la matriz ósea (Figura 2) (Rowe et al., 2021).

Los **osteoblastos** son las células formadoras de hueso y se encargan de mantener el equilibrio de la masa y la fuerza ósea. Se forman a partir de células madre mesenquimales. Se encargan de producir la fracción orgánica del tejido óseo, principalmente colágeno y otras proteínas. Una vez que han realizado su función pueden: i) aplanarse para convertirse en una célula de revestimiento de la superficie ósea, ii) convertirse en osteocitos o iii) sufrir apoptosis (muerte celular) (Figura 2) (Remmers et al., 2021).

Los **osteocitos** son osteoblastos maduros que se encuentran sepultados en el interior del hueso mineralizado y su función, además de colaborar en la formación del hueso, es mantener las actividades celulares del tejido óseo como el intercambio de nutrientes y productos de desecho manteniendo la homeostasis ósea (Figura 2) (Neag et al., 2021).

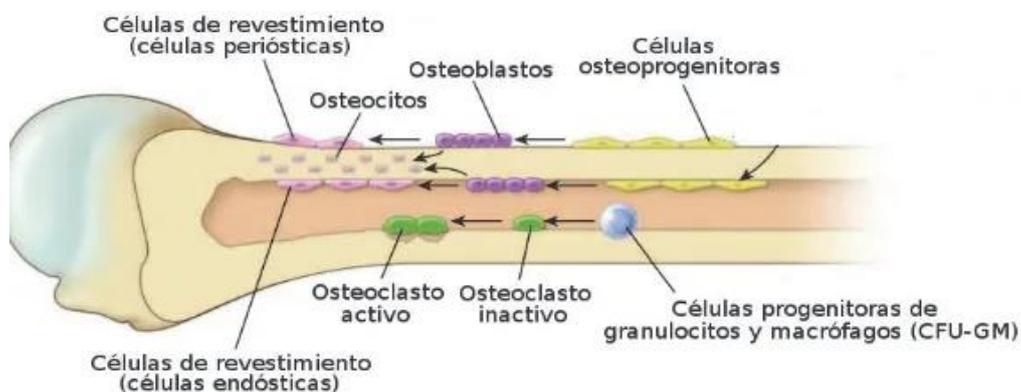


Figura 2. Células del tejido óseo (Pawlina and Ross, 2015).

Los **osteoclastos** son las células encargadas de destruir y resorber tejido óseo. Expresan una enzima denominada fosfatasa ácida que degrada la matriz ósea. Derivan de células progenitoras de la línea granulocito/macrófago que se encuentran en la médula ósea (Figura 2) (Arboleya and Castañeda, 2014).

La actividad de estas células, especialmente la de los osteoclastos está influenciada, directa o indirectamente, por señales hormonales por lo que una alteración hormonal puede conllevar gran cantidad de consecuencias fisiopatológicas (Rowe et al., 2021).

En los procesos de diferenciación y activación de los osteoclastos interviene una proteína transmembranaria conocida como ligando RANKL (“Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand”). Es producido por diversas células, incluyendo los osteoblastos, osteocitos, fibroblastos sinoviales, linfocitos T y linfocitos B y se ha relacionado con el aumento de la resorción ósea en muchos procesos inflamatorios. Cuando se fija a su receptor RANK, presente en la membrana de los precursores osteoclásticos, induce una serie de señales que promueven la diferenciación de éstos y la formación de osteoclastos maduros (Figura 3) (Usui et al., 2021).

La osteoprotegerina (OPG), conocida como factor inhibidor de la diferenciación de osteoclastos, es una proteína secretada por los osteoblastos y las células estromales. La OPG impide la unión de RANKL con su receptor natural RANK, produciendo una disminución del número de osteoclastos y un aumento de su apoptosis. Los efectos antagónicos de RANKL y OPG sugieren que el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la regulación del remodelado óseo (Figura 3) (Neyro et al., 2011).

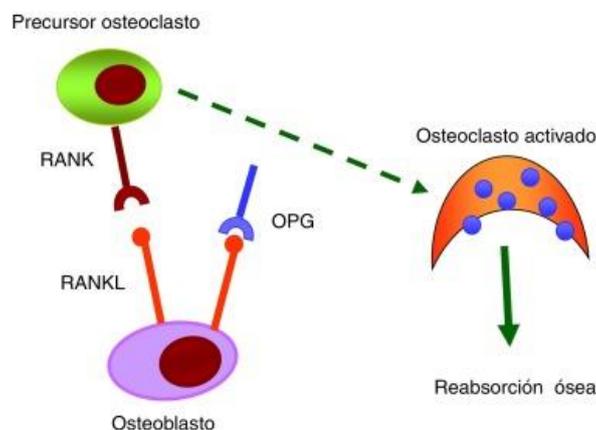


Figura 3. Mecanismo de acción del Sistema RANK-RANKL-OPG sobre los osteoclastos y la resorción ósea (García-Gómez and Vilahur, 2020).

Tipos de huesos

Existen diversas clasificaciones para distinguir los tipos de hueso que existen. Según su morfología, en humanos se diferencian cinco variedades de huesos: largos, cortos, planos, sesamoideos e irregulares. Según su estructura interna hay dos tipos: corticales o compactos y trabeculares o esponjosos (Baig and Bacha, 2021). El tejido esponjoso está situado en el interior del hueso y tiene un aspecto poroso como una esponja, mientras que el cortical que es mucho más compacto se sitúa en la periferia (Figura 1).

En la Figura 4 se observa la diferencia en estructura entre el hueso esponjoso y el compacto. Así, el hueso esponjoso presenta grandes espacios denominados cavidades vasculares, delimitadas por trabéculas, que son cada una de las pequeñas prolongaciones óseas que forman una malla. Por el contrario, el hueso compacto no posee estas cavidades, sino que su matriz se ordena en láminas óseas (hueso compacto laminar) o de forma concéntrica alrededor de un canal (hueso compacto osteónico). En este tipo de hueso, los vasos sanguíneos y los nervios viajan a través del canal de Havers. Las láminas que lo rodean junto con este canal forman un conjunto denominado osteona. Los canales de Havers de las osteonas cercanas se encuentran conectados mediante los canales de Volkmann (Megías et al., 2020).

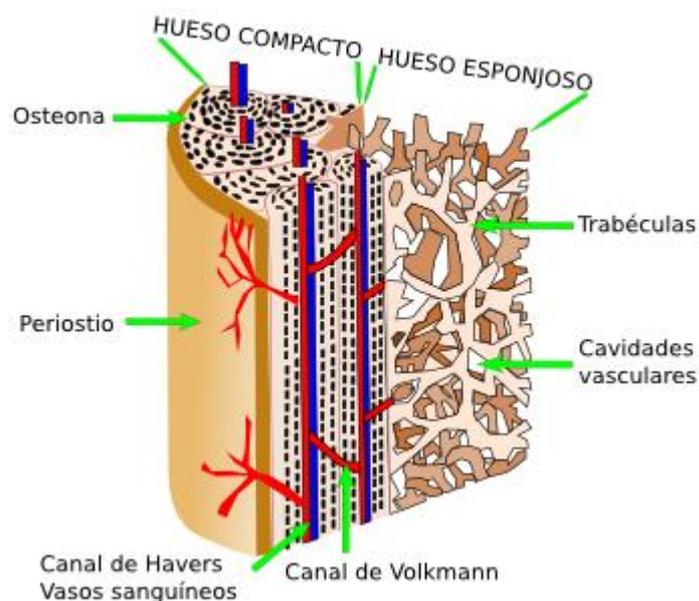


Figura 4. Comparación de la estructura del hueso compacto y del hueso esponjoso (Megías et al., 2020).

Estas diferencias estructurales entre el hueso cortical y el trabecular se corresponden con su diversidad funcional. Así, el hueso cortical constituye un 80% del esqueleto maduro, tiene una gran resistencia a la torsión y una menor tasa de recambio, mientras que el hueso trabecular, menos denso y más elástico, tiene una alta resistencia a la compresión, es metabólicamente más activo que el hueso cortical y libera rápidamente minerales en la descalcificación, por lo que se ve afectado preferentemente en la osteoporosis (Kenkre and Bassett, 2018). En la osteoporosis disminuye el número de trabéculas y la densidad ósea del tejido, lo que favorece que el hueso se rompa o aplaste (Figura 5).

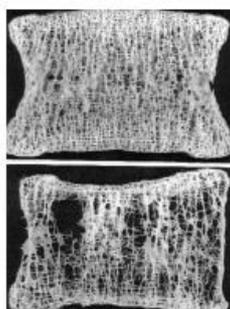


Figura 5. Imagen del hueso esponjoso. En la parte superior se observa el hueso normal y en la parte inferior el hueso con osteoporosis (https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-18-01_fisiopatologia_osea.pdf)

Remodelado óseo

Como ya hemos indicado, los huesos no son estructuras inertes, sino que se renuevan continuamente a lo largo de la vida, mediante un proceso denominado remodelado óseo, que protege la estructura del esqueleto y contribuye a la homeostasis del calcio y del fósforo. La remodelación consiste en el depósito de material óseo nuevo en diversas regiones del periostio, realizado por osteoblastos y osteocitos, y la reabsorción del hueso viejo o dañado por los osteoclastos en otras regiones (Figura 6) (Gartner, 2021).

Los procesos de renovación necesitan una gran coordinación entre la destrucción del hueso viejo y la formación de hueso nuevo. Para ello, los osteoblastos y osteoclastos actúan de forma secuencial (ver apartado siguiente) y antagónica, aunque independiente, ambos modulados por diferentes factores: mecánicos, hormonales y

locales (Neyro et al., 2011). El desequilibrio de estos procesos puede conducir al desarrollo de enfermedades como la osteoporosis. La coordinación es llevada a cabo en las llamadas unidades multicelulares básicas (UMB): conjunto de osteoclastos y osteoblastos que se comunican mediante contacto directo célula-célula (uniones gap), citocinas e interacciones en la matriz extracelular (Chen et al., 2018) y actúan sobre la superficie ósea (Delaisse et al., 2020).

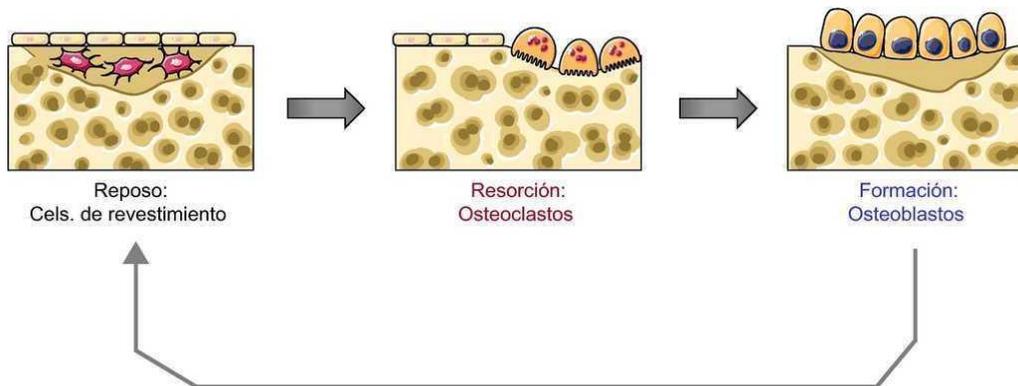


Figura 6. Esquema del remodelado óseo (Riancho and Delgado-Calle,2011).

Fases de la remodelación ósea

La remodelación ósea es un proceso que consta de las siguientes fases (Figura 7):

1. Fase quiescente: en esta etapa el hueso se encuentra en reposo.
2. Fase de activación: las células precursoras de los osteoclastos se reclutan de la superficie endóstica y la membrana endóstica se digiere por la acción de las colagenasas, quedando expuesta la superficie del hueso a medida que las células del revestimiento se separan del hueso subyacente y forman un montículo elevado sobre el sitio que se va a reabsorber.
3. Fase de reabsorción: Los osteoclastos comienzan a diluir la matriz mineral y a romper la matriz osteoide. Esta fase finaliza con la muerte celular programada de los osteoclastos para que no se produzca un exceso de reabsorción.
4. Fase de reversión: en esta etapa la superficie ósea recién reabsorbida se prepara para el depósito de nueva matriz ósea.
5. Fase de formación: los osteoblastos sintetizan y secretan una matriz osteoide rica en colágeno tipo 1 y se encargan de la mineralización ósea en la cual los cristales de hidroxapatita se depositan en las fibras de colágeno.

6. Fase de terminación: una vez completada la mineralización, los osteoblastos pueden sufrir apoptosis, transformarse en células que recubren el hueso o quedar sepultados en el interior de la matriz ósea y diferenciarse en osteocitos, como ya se ha comentado anteriormente (Kenkre and Bassett, 2018).

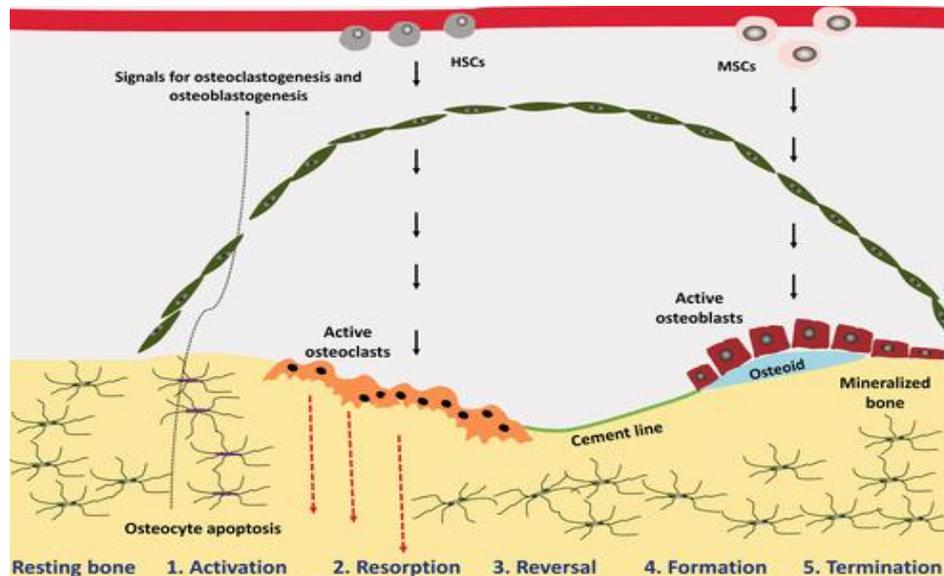


Figura 7. Fases del remodelado óseo (Kenkre and Bassett, 2018).

Osteoporosis y prueba de densidad ósea

La osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y la degradación de la microestructura del tejido óseo, seguida de una mayor fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. A pesar de esto, el hueso parece estructuralmente normal, por esto se llama la enfermedad silenciosa, ya que no presenta síntomas y en la mayoría de los casos se detecta cuando se rompe un hueso (Pilchisaca et al., 2018).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en una evaluación cuantitativa de la densidad mineral ósea (DMO), que es un determinante fundamental de la resistencia ósea, si bien la importancia clínica de la osteoporosis radica en la aparición de fracturas. La técnica más ampliamente validada para realizar la medición de la densidad mineral ósea (DMO) es la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), y los criterios de diagnóstico basados en la puntuación T (Salari et al., 2021).

Por lo general, los resultados de DMO se comparan con la densidad mineral ósea de un adulto joven con un estado de salud óptimo. Una puntuación de 0 significa que la densidad mineral ósea es la misma que la de un adulto joven sano. La diferencia entre

la DMO de una persona y la DMO de un adulto joven sano se miden en una unidad llamada desviación estándar (DE). La desviación estándar por debajo de 0, representada por números con valores negativos, indica menor densidad ósea y mayor riesgo de fractura.

La escala T toma como referencia la DMO de la población joven cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. Esta calificación permite calcular la desviación estándar respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. A medida que aumenta la edad del paciente, la DMO va disminuyendo y las calificaciones T se modifican. Como se puede observar en la Tabla 1, las calificaciones T entre +1 y -1 se consideran normal o saludables. Los datos T entre -1 y -2,49 indican que la densidad ósea es baja (osteopenia), aunque no lo suficientemente baja como para diagnosticar osteoporosis. Una calificación T de -2,5 o inferior indica que la persona tiene osteoporosis. Cuanto mayor es el número negativo, de mayor gravedad es la osteoporosis (Keen and Reddivari, 2021).

Clasificación T-score	
Diagnóstico densitométrico	DMO valor T o T-score
Normal	$T > -1,0$
Osteopenia (baja masa ósea)	$T < -1,0$ y $> -2,49$
Osteoporosis	$T < -2,5$
Osteoporosis grave o establecida	$T < -2,5$ + fractura por fragilidad

DMO: densitometría ósea.

Tabla 1. Clasificación T-score del diagnóstico densitométrico de la osteoporosis (https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=31).

Osteopenia

La osteopenia es un término clínico que se utiliza para describir una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por debajo del valor de referencia normal, pero no lo suficiente como para cumplir con los criterios de diagnóstico considerados como osteoporosis. La disminución en el valor de la DMO refleja los cambios potenciales en la microestructura ósea y la osteopenia. La osteoporosis se considera un trastorno cuantitativo más que cualitativo de la mineralización ósea, mientras que la osteopenia

es el resultado del desacoplamiento de la actividad de los osteoclasto-osteoblastos, que conducen a una disminución del número de masa ósea (Varacallo et al.,2021).

Clasificación etiológica de la osteoporosis

- Osteoporosis primarias: forman el grupo más extenso e incluye aquellos casos en los que no existe ninguna enfermedad directamente relacionada. Se puede subdividir en:
 - Osteoporosis idiopática del adulto joven: aparece en varones jóvenes y mujeres premenopáusicas. Presentan una disminución de la DMO y la evolución es variable.
 - Osteoporosis involutiva postmenopáusica (tipo I): ocurre en un grupo de mujeres entre 50 y 70 años, como resultado de cambios hormonales que ocurren por una disminución en los niveles de estrógenos y progesterona, responsable de la alteración de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos, como se describe en resultados (Varacallo et al.,2021).
 - Osteoporosis involutiva senil (tipo II): puede ser debida a una dieta baja en calcio o a otros factores que influyen en el metabolismo del calcio como el hiperparatiroidismo y, se caracteriza por un mal funcionamiento de los osteoblastos que produce una tasa de renovación ósea muy baja. Los hombres y las mujeres suelen alcanzar el pico de masa ósea antes o durante la tercera década de la vida. Después de los 30 años, a medida que la remodelación ósea dinámica continúa en las últimas décadas de la vida, se favorece gradualmente la resorción ósea (Varacallo et al.,2021). A la edad de 70 años, la masa ósea ha disminuido entre un 30% y un 40%, siendo el principal determinante del pico de masa ósea son los factores genéticos (Figura 8) (Varacallo et al.,2021).

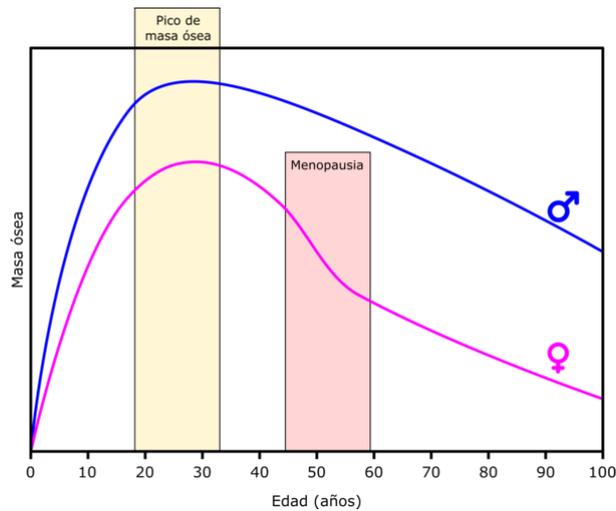


Figura 8. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida en hombres (♂) y mujeres (♀) (Miguel, 2020).

- Osteoporosis secundarias: aquellas que son consecuencia de otras enfermedades o de su tratamiento. Existe un desequilibrio en la producción y la pérdida de hueso nuevo. En la Tabla 2 se muestran las principales causas que como se puede observar son muchas y muy diversas (Keen and Reddivari, 2021). Se incluyen alteraciones hormonales, principalmente de estrógenos, y factores como el estado nutricional, que puede ocasionar un déficit de calcio, el sedentarismo o falta de ejercicio, el tabaquismo y otras enfermedades que pueden conllevar una pérdida de masa ósea (Ji and Yu, 2015)

OSTEOPOROSIS PRIMARIA	
Osteoporosis juvenil idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis idiopática en adultos jóvenes • Osteoporosis involutiva (tipo I o posmenopáusica y tipo II o senil)
OSTEOPOROSIS SECUNDARIA	
Osteoporosis en la que hay una enfermedad de base, una circunstancia o un tratamiento que ocasiona la pérdida de masa ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia o malnutrición • Depresión • Diabetes mellitus • Enfermedades reumáticas • Fármacos corticoides • Hiperparatroidismo • Hipertroidismo • Hipogonadismo • Inmovilización • Insuficiencia renal crónica • Sida • Trastornos digestivos y malabsorción

Tabla 2. Clasificación etiológica de la osteoporosis (Lozano, 2006).

Diversos mecanismos celulares y moleculares pueden conducir a la osteoporosis. Se ha descrito que la inflamación sistémica de bajo grado asociada con el envejecimiento es un estímulo clave para la pérdida ósea difusa y la reducción del potencial de regeneración ósea. Hay que destacar el papel de las células inmunitarias en la promoción de la resorción y en la reducción de los depósitos minerales, además de obstaculizar el papel de las células progenitoras óseas. Las células inmunes presentes en los huesos pueden promover el desarrollo de osteoporosis primaria (postmenopáusicas, senil) y secundaria (autoinmune, infecciosa, vascular, neurológica, endocrina y multiorgánica) ya que actúan sobre los osteoblastos y las células progenitoras de los osteoclastos (Toni et al.,2020). Además de los tratamientos farmacológicos que se sabe que interfieren con los osteoblastos y los osteoclastos, las sustancias químicas disruptoras endocrinas (pesticidas, ftalatos, parabenos, bisfenoles...) pueden afectar a las células de los huesos, dando lugar a huesos frágiles (Toni et al.,2020).

Epidemiología

La osteoporosis afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo. Es más común en mujeres postmenopáusicas, con una prevalencia aproximadamente del 25% al 30% en los Estados Unidos y Europa. Además, el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población también han tenido un gran impacto en el aumento de la incidencia de la osteoporosis. La historia de fracturas anteriores es un factor de riesgo muy importante para futuras fracturas. Aquellos que han sufrido una fractura traumática menor en el pasado, tienen más del 80% de posibilidades de sufrir una nueva fractura (ver revisión Keen and Reddivari, 2021).

La raza también tiene una gran influencia en la prevalencia de la osteoporosis. En comparación con las mujeres asiáticas de la misma edad, las mujeres afroamericanas tienen una DMO más alta. El riesgo más alto de osteoporosis ha sido descrito en Americanos Nativos (11,9%), seguido por Asiáticos (10%), Hispanos (9,8%), Caucásicos (7,2%) y negros (4%) (ver revisión Keen and Reddivari, 2021).

Tratamiento

Las fracturas osteoporóticas se pueden aliviar con medicamentos. Los tratamientos actuales para la osteoporosis van a encaminados a favorecer la anti-resorción, la osteogénesis o ambos. Algunos tratamientos que se pueden emplear son:

- Agentes antirresortivos bifosfonatos: Los bisfosfonatos se consideran el tratamiento de primera línea para la osteoporosis. Existen varios tipos de bifosfonatos, cuya función básica es adherirse a los huesos e inducir la apoptosis de los osteoclastos, inhibiendo así la resorción ósea y aumentando la densidad mineral ósea (Kim et al., 2021).
- Denosumab: es el primer anticuerpo monoclonal completamente humano que se une de forma competitiva al RANKL humano evitando la interacción entre RANK y RANKL, inhibiendo así su vía de señalización (Figura 9). Por lo tanto, inhiben la actividad y la diferenciación de los osteoclastos, evitando la resorción ósea. Se inyecta por vía subcutánea en el muslo o abdomen (Kim et al., 2021).

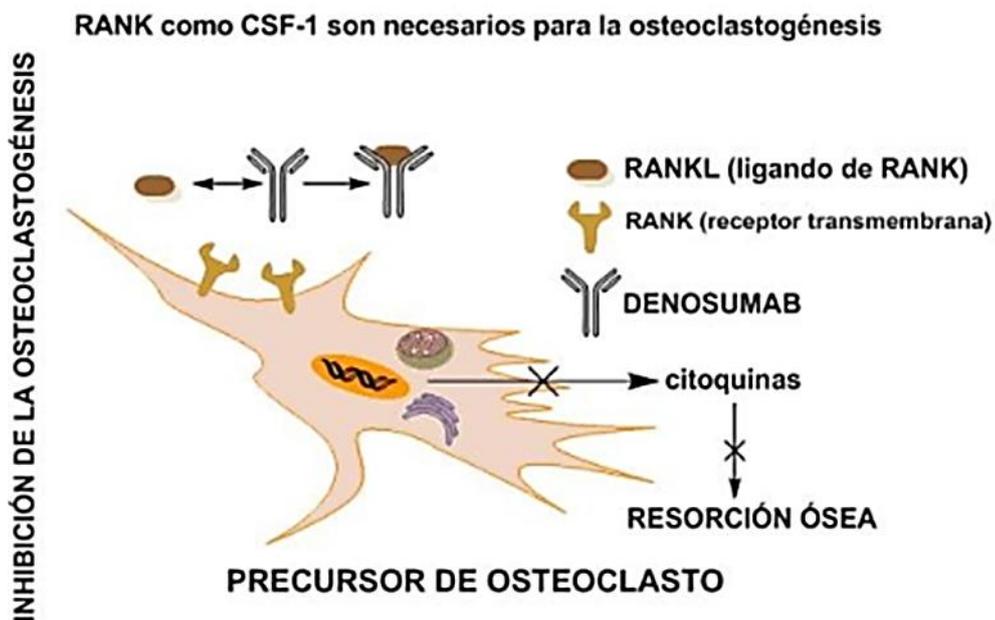


Figura 9. Inhibición de la osteoclastogénesis por tratamiento con Denosumab (Kim et al., 2021).

- Calcitonina: es una hormona formada por 32 aminoácidos y es secretada por las células C tiroideas. Las principales funciones de la calcitonina son: absorber el calcio en los huesos, inhibir la recaptación de calcio en los riñones e inhibir la

recaptación en el intestino delgado de calcio. Por ello, en el tratamiento de la osteoporosis, la función de la calcitonina consiste en favorecer el almacenamiento de calcio en los huesos. El procedimiento para la administración de calcitonina puede incluir inyección, formulación oral o aerosol intranasal (Kim et al., 2021).

- **Vitamina D:** interviene en el proceso de absorción intestinal de calcio y fósforo, es necesaria para la mineralización del hueso y el mantenimiento del músculo y tiene numerosos efectos beneficiosos sobre otros órganos. Esta vitamina se sintetiza en la piel cuando nos exponemos al sol, pero las personas mayores tienen reducida esta capacidad, por ello la mayoría presentan hipovitaminosis D. Lo ideal es comenzar con un suplemento de vitamina D lo antes posible ya que conduce a una menor incidencia de fracturas en personas mayores (Falaschi and Marsh, 2021).

Medidas no farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis

Entre las medidas de prevención primaria y secundaria para evitar el desarrollo de osteoporosis se recomienda llevar un estilo de vida saludable, con una dieta equilibrada, ejercicio físico moderado y regular, evitar el consumo de tabaco y alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas (Rubiño et al., 2021).

- Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable que incluya una ingesta adecuada de proteínas (0,8 g por kilo de peso corporal), calcio, frutas y vegetales.
- Limitar la ingesta de cafeína.
- Exposición solar con prudencia
- Evitar el consumo de tabaco y limitar la ingesta de alcohol a \leq tres unidades/día*.
- Fomentar la actividad física con ejercicio regular tanto de carga del propio peso (ejemplo: caminar, bailar, practicar *taichí* 30-40 minutos/sesión) como con fortalecimiento muscular y postural, 3-4 días por semana.

* Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

Figura 10. Principales hábitos de vida saludable para prevenir la osteoporosis (Rubiño et al., 2021).

OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para profundizar en el estudio de la relación entre la menopausia y el desarrollo de osteoporosis. Para ello en primer lugar describiremos los principales factores desencadenantes de la menopausia y en segundo lugar como afecta al desarrollo de la osteoporosis.

METODOLOGÍA

La elaboración del presente trabajo fin de grado se ha llevado a cabo efectuando una búsqueda sistemática de información en diversas bases de datos, para hallar el material necesario para cumplir con los objetivos. Entre las bases de datos empleadas destaca Pubmed que es un motor de búsqueda con acceso gratuito a la base de datos de revistas científicas. Esta base de datos consta de referencias bibliográficas de artículos de investigación científica publicados. También se han utilizado algunas páginas web que son bibliotecas electrónicas como Scielo y el catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, aprovechando su acceso gratuito. Este catálogo nos redirigió en diversas ocasiones a la base de datos anteriormente mencionada.

Se han planteado una serie de criterios de inclusión y exclusión para aplicarlos a las bases de datos utilizadas y delimitar de forma objetiva los resultados de búsqueda. Las búsquedas se han realizado utilizando una serie de palabras claves que fueron: osteoporosis, “menopausal woman”, “postmenopause”, “osseous remodeling”, “bone”, “estrogens”, etc., solas y combinadas.

Los criterios de inclusión y exclusión fijados han sido: i) la fecha de publicación, se han elegido preferentemente los artículos más recientes (últimos 5 años), aunque se han incluido algunos artículos anteriores, cuya aportación ha sido relevante para la realización de este trabajo; ii) el tema, ya que se han incluido artículos científicos relacionados con el objetivo principal del trabajo utilizando las palabras claves mencionadas anteriormente. Se han eliminado aquellos estudios que tras la lectura del abstract o de los mismos, no cumplían con los requisitos de inclusión establecidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como ya hemos comentado en la Introducción los cambios que se producen en el envejecimiento óseo y que conducen a la osteoporosis se deben principalmente a alteraciones hormonales (fundamentalmente de las hormonas esteroideas), disminución de la densidad ósea y acumulación de células senescentes o envejecidas (Pignolo et al., 2021). Para comprender como afectan los cambios hormonales durante la menopausia en la osteoporosis analizaremos en primer lugar cuáles son dichos cambios.

Menopausia

La menopausia se refiere al período de la vida de una mujer en el que finaliza la menstruación. Suele ocurrir entre los 48 y los 52 años, aunque las mujeres occidentales finalizan la menstruación entre los 40 y 50 años (Dillaway, 2020). La falta de folículos ováricos funcionales y las alteraciones hormonales que esto conlleva, provocan la menopausia. Existe una complicada transición del envejecimiento reproductivo que en ocasiones puede durar varias décadas. La perimenopausia es el período que conduce a la menopausia y la postmenopausia es el momento después del cual una mujer ha dejado de tener la menstruación durante 12 meses (Dillaway, 2020).

Los síntomas más característicos de la menopausia son los vasomotores (VMS), los sofocos y los sudores nocturnos. Anteriormente se pensaba que estos síntomas eran eventos delimitados en el tiempo, pero pueden persistir mucho más allá del último período menstrual en muchas mujeres, durante un promedio de 7 a 10 años (Maki and Thurston, 2020).

Otros síntomas característicos de la menopausia incluyen: i) a nivel genitourinario puede aparecer atrofia urogenital provocando sequedad y prurito vaginal, disuria e incontinencia urinaria; ii) a nivel psicológico disminuyen los niveles de serotonina provocando cambios en el estado emocional, alteración del ciclo sueño vigilia y disminución de la libido; iii) a nivel cardiovascular aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que en el hígado tras la disminución de los estrógenos se favorece la producción de colesterol total, del ligado a proteínas de baja densidad (LDL) y de triglicéridos y la disminución del colesterol ligado a proteínas de alta densidad (HDL) y

también hay mayor resistencia a la insulina; iv) a nivel óseo, y como ya se ha comentado anteriormente, la osteoporosis que tiene mayor prevalencia en las mujeres postmenopáusicas con respecto al resto de la población (Torres and Torres, 2018).

En mujeres postmenopáusicas, las fracturas son más habituales y las zonas principalmente afectadas son las vértebras, el cuello del fémur y el radio distal (próximo a la muñeca). Estas lesiones pueden ocasionar largos períodos de movilidad reducida, agravando el problema que ya existe de masa ósea inferior (O'Dowd et al., 2020).

Fisiología de la menopausia

Las funciones reproductivas se encuentran reguladas por un complejo eje hormonal hipotálamo-pituitario-ovárico (HPO), que implica la interacción funcional de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH), las gonadotropinas pituitarias (hormona estimulante del folículo, FSH y hormona luteinizante, LH) y las hormonas derivadas de los ovarios (estrógeno, progesterona e inhibina) (Figura 11) (Maggi, 2020).

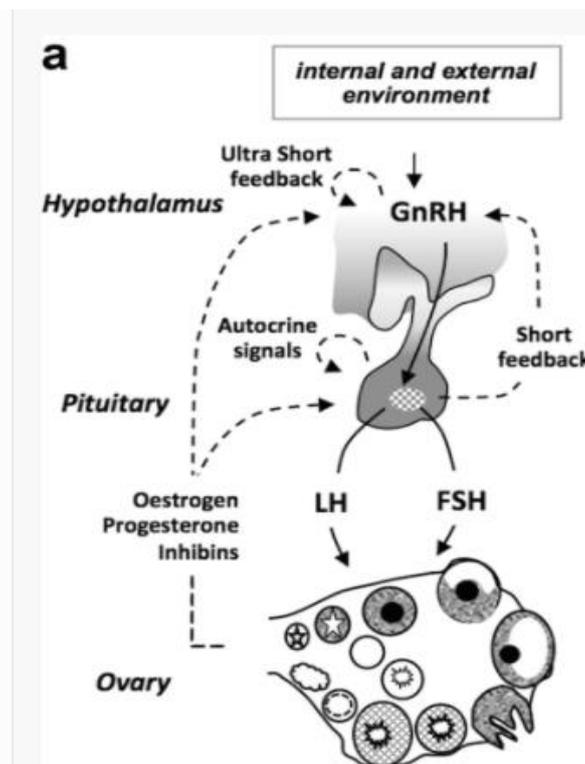


Figura 11. Descripción general del eje hipotálamo-pituitario-ovárico (HPO) femenino (Maggi, 2020)

En el momento de inicio de la perimenopausia, aproximadamente a los 38 años, se produce una pérdida de la actividad folicular ovárica ya que se acelera la disminución en

el número de folículos y en la calidad de los ovocitos (Torres y Torres, 2018), siendo el cambio principal que subyace una disminución gradual de los niveles de inhibina B, glicoproteína producida por las células de la granulosa en el ovario, encargada de controlar la secreción de la FSH por retroalimentación negativa durante la fase folicular del ciclo menstrual. La disminución de inhibina B produce un aumento de FSH, y esto puede mantener o aumentar la producción de estradiol durante algunos años, lo que se manifiesta en la aparición de irregularidades en el ciclo menstrual (Figura 12). Al final de la transición menopáusica los niveles de estradiol disminuyen por la falta de folículos ováricos y los de FSH aumentan (al faltar la retroalimentación negativa ejercida por el estradiol y la inhibina B). A los 3-4 años del establecimiento de la menopausia los niveles de estradiol disminuyen aproximadamente un 90%, produciendo los síntomas típicos de la menopausia y la pérdida ósea (Figura 12) (Burger, 2006).

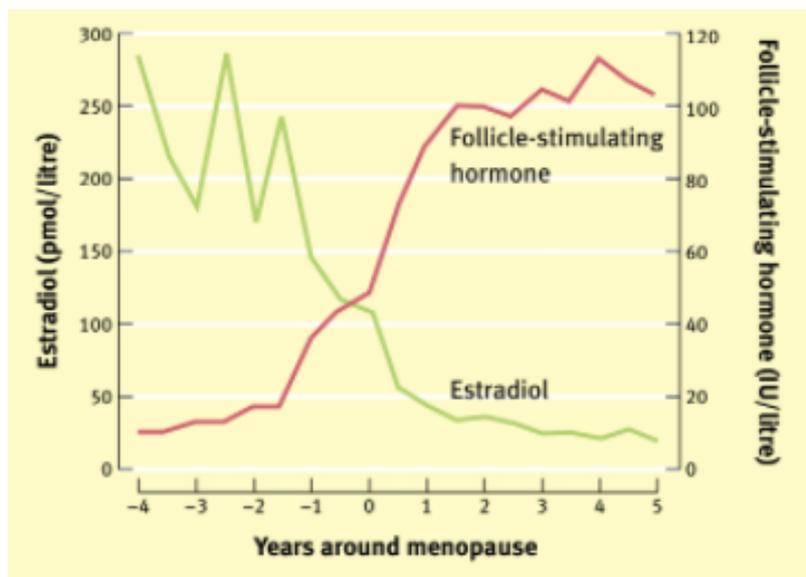


Figura 12. Niveles medios de FSH y estradiol en los años previos y posteriores a la menopausia (Burger, 2006).

La insuficiencia ovárica prematura (POI) normalmente está causada por una reserva de folículos primordiales reducida al nacer o un agotamiento acelerado de estos folículos. Aunque también esta POI puede desarrollarse debido a la insensibilidad a las gonadotropinas a pesar de la existencia de folículos. La POI no solo conduce a infertilidad sino también aumenta el riesgo de osteoporosis, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Por el contrario, una edad más temprana en la

menopausia reduce el riesgo de cáncer de mama, posiblemente debido a un menor tiempo de exposición a estrógenos (Figura 13) (Louwers and Visser, 2021).

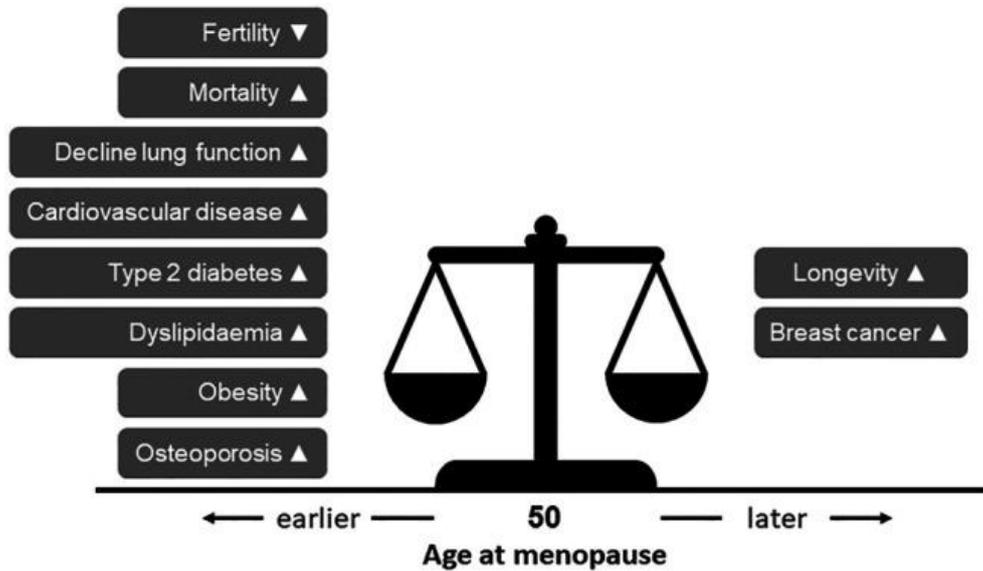


Figura 13. El impacto de la edad en la menopausia aumenta (▲) o disminuye (▼) el riesgo de diversas enfermedades (Louwers and Visser, 2021).

Efecto de los estrógenos en el desarrollo de la osteoporosis.

Los estrógenos son las hormonas sexuales esteroideas asociadas a los órganos reproductores femeninos y que se encargan del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos. Entre ellas destaca el estradiol (E2 o 17β-estradiol) y la estrona (E1). Los niveles de hormonas estrogénicas se encuentran reguladas por el eje HPO mediante una retroalimentación negativa como ya se ha comentado anteriormente y disminuyen significativamente en la mujer postmenopáusica (Delgado and López-Ojeda, 2021).

Los estrógenos juegan un papel clave en el mantenimiento de los huesos, la masa y la estabilización del metabolismo óseo. Durante la pubertad, los estrógenos favorecen el proceso de construcción de hueso, ya que aumentan el número y actividad de los osteoblastos y disminuyen la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, el déficit de estrógenos acelera la pérdida de hueso en las mujeres postmenopáusicas, ya que puede producir una excesiva resorción ósea junto con una formación ósea insuficiente. También se asocia la pérdida de estrógenos con la pérdida de masa ósea en hombres de edad avanzada (Riggs, 2000). Esta deficiencia de estrógenos provoca un aumento en el número o actividad de los osteoclastos y una disminución en el número o actividad de

los osteoblastos, produciéndose una resorción ósea generalizada y una disminución de la densidad ósea (Whitaker, 2021).

Los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos expresan receptores para los estrógenos: ER α y ER β (Khalid and Krum, 2016).

El efecto protector del estradiol E2 en el hueso es consecuencia de varios mecanismos. Los primeros estudios se centraron en el estudio del efecto de citocinas pro-inflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1), la IL-6, la IL-7 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos factores aumentan la resorción ósea principalmente por aumentar el número de osteoclastos. El E2 reprime las citocinas pro-inflamatorias disminuyendo la actividad osteoclástica. Además, E2 estimula el TGF β , que disminuye la actividad de los osteoclastos y aumenta su apoptosis. Por todo ello, E2 favorece el aumento de la masa ósea (Figura 14) (Khalid and Krum, 2016).

Otro mecanismo que explica el efecto protector de E2 se basa en la unión de E2 al receptor de estrógenos α presente en los osteoblastos y a la liberación del ligando Fas (FasL) que induce la apoptosis de los osteoclastos (Khalid and Krum, 2016).

Un tercer mecanismo de la supresión de los osteoclastos mediada por los estrógenos implica la regulación de la proporción RANKL/OPG (ver introducción). Los estrógenos, como el 17 β -estradiol, estimulan la síntesis de la osteoprotegerina (OPG), la cual inhibe la diferenciación y maduración de los osteoclastos y promueve su apoptosis (ver Introducción). Además, se ha descrito que disminuyen la expresión del factor estimulante de macrófagos (M-CSF) y de RANK. Parte de los efectos de los estrógenos sobre el sistema RANKL/RANK/OPG pueden ser indirectos, actuando a través de intermediarios sensibles a los estrógenos. Así, los estrógenos aumentan la producción de TGF-B por los osteoblastos y osteoclastos, y el TGF-B estimula la producción de OPG (Hofbauer et al., 2000). La IL-1, el TNF- α y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) aumentan RANKL, mientras que la prostaglandina E2 (PGE2), la vitamina D3 y la parathormona aumentan RANKL y disminuyen OPG (Riggs, 2000).

Además, el E2 es pro-osteoblástico y disminuye la apoptosis de los osteoblastos, lo que conlleva un aumento neto de la formación de hueso (Khalid and Krum, 2016).

En resumen, los estrógenos inhiben la resorción ósea induciendo pequeños cambios acumulativos en múltiples factores reguladores dependientes de estrógenos como se muestra en la figura 14 (Riggs, 2000).

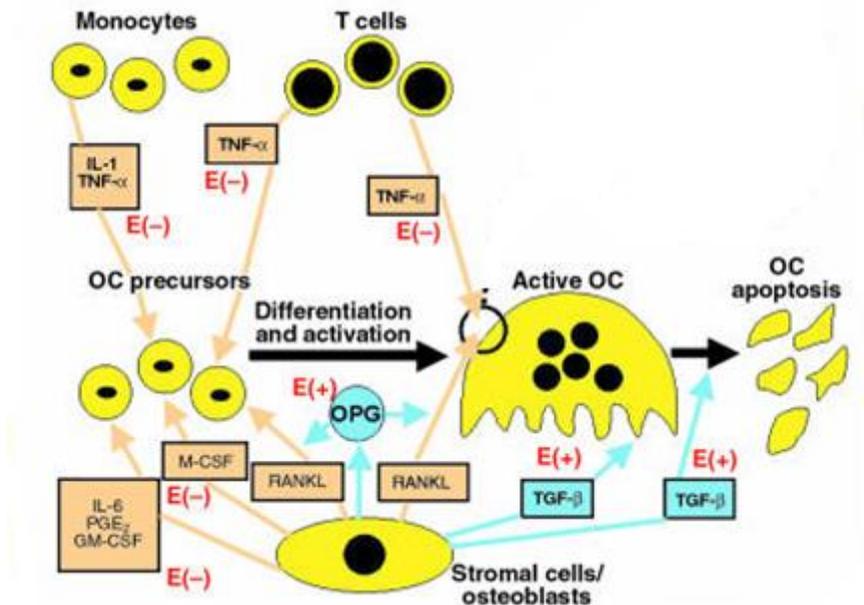


Figura 14. Citoquinas principales en el microambiente óseo que regulan la función de los osteoclastos. Los factores estimulantes aparecen en naranja y los factores inhibitorios en azul. Los efectos positivos (+) y negativos (-) de los estrógenos sobre los factores reguladores aparecen en rojo (Riggs, 2000).

El déficit de estrógenos en la mujer postmenopáusica, además de estar implicado en las caídas y fracturas asociadas a alteraciones en la resorción ósea, también tiene diversos efectos a nivel del sistema nervioso central y del sistema vestibulococlear (Castillo-Bustamante et al., 2020).

Se ha descrito que las mujeres obesas suelen tener una elevada concentración de estrógenos circulantes, que se relaciona con una mayor probabilidad de sufrir cáncer de endometrio y de mama, sin embargo, las mujeres más delgadas presentan una disminución de los estrógenos circulantes y por ello son más propensas a sufrir osteoporosis (Ayala-Peralta, 2020).

Debido a la importancia de los estrógenos en el mantenimiento de la densidad ósea se ha utilizado la terapia de reemplazo hormonal como coadyuvante en la prevención de fracturas. Sin embargo, se ha demostrado que esta terapia se correlaciona con un mayor riesgo de cáncer de endometrio y de mama, además de aumentar el riesgo de

desarrollar tromboembolismo venoso y pulmonar. También aumenta el riesgo de enfermedades del sistema respiratorio como el asma y del sistema digestivo asociado a un aumento del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar (Zhang et al., 2021). Por ello, los pacientes con posible terapia estrogénica deben ser valorados de forma individual para determinar si los beneficios de usar esta terapia superan los riesgos (Valdés and Bajaj, 2021) y sólo debe usarse durante el período más corto posible y en su dosis efectiva más baja (Peacock et al., 2021).

Las prácticas de prescripción de la terapia hormonal para la menopausia han ido evolucionando con el paso del tiempo principalmente durante estas últimas décadas. Esta terapia se considera de los tratamientos más eficaces para el alivio de los síntomas vasomotores y también ayudan a disminuir la pérdida ósea y el riesgo de fracturas. Existen diferentes formulaciones de terapias hormonales para utilizarse en mujeres confiriendo diferentes riesgos y beneficios.

- Terapia con estrógenos: se usa para mujeres postmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía (extirpación del útero).
- Terapia con progestágenos: se usa principalmente para evitar un mayor riesgo de cáncer de endometrio en aquellas mujeres que toman estrógeno sistémico (pastilla, parche cutáneo, gel, crema o aerosol).
- Terapia con estrógenos y progestágenos: para mujeres que tienen el útero intacto y no pueden tolerar otros medicamentos para la prevención de la osteoporosis (Mehta et al., 2021).

Existen preparaciones que se pueden administrar por vía transdérmica o percutánea. La ventaja de la administración transdérmica es evitar el metabolismo de primer paso en el hígado (Rozenberg et al., 2020).

También existe una terapia con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), como el raloxifeno y el bazedoxifeno, que tienen la capacidad de modular la acción de los estrógenos sin estimular el crecimiento del endometrio y aumentar el riesgo de cáncer. Los SERMs previenen la pérdida de masa ósea y promueven efectos beneficiosos sobre las lipoproteínas LDL. Se pueden combinar con estrógenos, en mujeres con útero, sin necesidad de administrar progestágenos, siendo la combinación efectiva para disminuir los sofocos (Peacock et al., 2021).

La terapia hormonal se ha utilizado como principal tratamiento para los síntomas de la menopausia, aunque para aquellas mujeres que no la toleran existen otras alternativas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), como la paroxetina y la venlafaxina, son antidepresivos y tratan los síntomas vasomotores y disminuyen los sofocos (Peacock et al., 2021). También existen suplementos de venta libre y terapias con hierbas medicinales (hierba de San Juan y colosh negro) (Kang et al., 2021).

Relación de la Oxitocina con la osteoporosis

La oxitocina, también llamada “hormona del amor”, es una hormona secretada por la hipófisis que tiene un papel importante en el parto, la expulsión de leche materna y la reproducción. Recientemente se ha descrito su implicación en el metabolismo óseo, donde promueve la diferenciación y función de los osteoblastos, lo que produce un aumento de la formación de hueso por inducir un aumento de la proteína morfogénica del hueso (BMP-2) (Tamma et al., 2009). También aumenta la expresión de RANKL y disminuye la de OPG por los osteoblastos, promoviendo la diferenciación de los osteoclastos (Breuil et al., 2021). Sin embargo, la capacidad de los osteoclastos para resorber hueso no cambia por efecto de la oxitocina, ya que, a pesar del aumento de osteoclastos, la oxitocina aumenta la concentración de calcio intracelular y este aumento produce un incremento de óxido nítrico (NO) que disminuye la actividad de los osteoclastos (Figura 15) (Tamma et al., 2009).

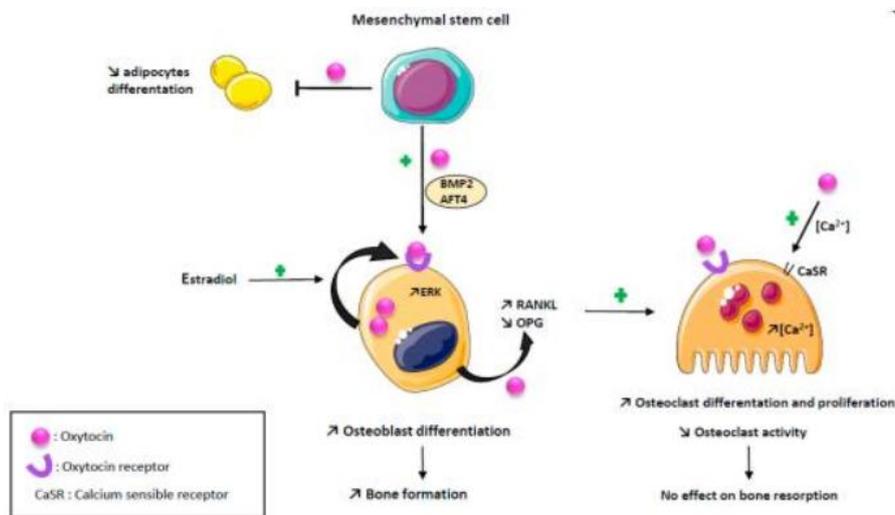


Figura 15. Efectos de la oxitocina sobre los osteoclastos y osteoblastos (Breuil et al., 2021).

Los estrógenos estimulan la síntesis de oxitocina por los osteoblastos en el hueso y en otros tejidos (Colaianni et al., 2014), por lo que los niveles plasmáticos de oxitocina disminuyen significativamente después de la menopausia y esta disminución es más importante en mujeres obesas que en mujeres de peso normal (Maestrini et al., 2018). Sin embargo, en hombres no se ha encontrado una asociación entre la DMO o fracturas óseas y los niveles séricos de oxitocina, por lo que se cree que el déficit de estrógenos sigue siendo el principal factor implicado en la fisiopatología de la osteoporosis tras la menopausia.

CONCLUSIONES

1. La osteoporosis es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas debido al descenso de los niveles de estrógenos que se produce en esta etapa.
2. La disminución de los niveles de estrógenos produce un aumento del número y actividad de los osteoclastos y una disminución de la actividad de los osteoblastos.
3. Los estrógenos se unen a receptores presentes en osteoclastos, osteoblastos y osteocitos e inhiben la actividad de citocinas pro-inflamatorias y pro-osteoclásticas, y estimulan la síntesis de osteoprotegerina, inhibiendo el desarrollo de los osteoclastos y favoreciendo su apoptosis.
4. La falta de estrógenos en la mujer postmenopáusica produce una disminución de la fuerza y la masa ósea, favoreciendo el desarrollo de la osteoporosis.
5. La oxitocina promueve la diferenciación de los osteoblastos aumentando la formación de hueso ya que induce la proteína morfogénica del hueso. La oxitocina sobre los osteoclastos tiene un efecto doble y de signo contrario, por lo que no modifica la resorción ósea.
6. La terapia hormonal con estrógenos en mujeres postmenopáusicas debe utilizarse durante el período de tiempo más corto posible, con la dosis efectiva más baja y realizando un seguimiento individualizado durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Arboleya L, Castañeda S. Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(4):109–21.

Atanelov Z, Bentley TP. Greenstick Fracture. 2021 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30020651.

Ayala-Peralta FD. Estrategias de manejo durante el climaterio y menopausia. Guía práctica de atención rápida. *Revista Peruana De Investigación Materno Perinatal*, 2020;9(2): 34–41. <https://doi.org/10.33421/inmp.2020204>

Baig MA, Bacha D. Histology, Bone. 2021 May 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31082176.

Belyavsky A, Petinati N, Drize N. Hematopoiesis during Ontogenesis, Adult Life, and Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9231.

Breuil V, Trojani M-C, Ez-Zoubir A. Oxytocin and bone: Review and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8551.

Burger HG. Physiology and endocrinology of the menopause. *Medicine*. 2006;34(1):27–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1383/medc.2006.34.1.27>

Castillo-Bustamante M, Del Cid-Chúa C, Vázquez M, Bello-Dotel L. Hormonas sexuales y alteraciones neurotológicas en mujeres. *Revista de la Universidad Nacional de Córdoba*. 2020; 77 (4): 351-355. DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.29349>

Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018;59(2):99–107.

Colaiani G, Sun L, Zaidi M, Zallone A. Oxytocin and bone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(8):R970-7. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00040.2014>

De la Cruz X. Estructura y partes de los huesos: huesos largos [Internet]. *Anatomía y Fisiología Humana I*. 2014 [citado el 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://mianatomia.wordpress.com/2014/11/19/estructura-y-partes-de-los-huesos-huesos-largos/>

Delaisse J-M, Andersen TL, Kristensen HB, Jensen PR, Andreasen CM, S e K. Re-thinking the bone remodeling cycle mechanism and the origin of bone loss. *Bone*. 2020;141(115628):115628.

Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. Estrogen. 2021 Dec 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30855848.

Dillaway H. Living in Uncertain Times: Experiences of Menopause and Reproductive Aging. 2020 Jul 25. In: Bobel C, Winkler IT, Fahs B, et al., editors. *The Palgrave Handbook of Critical Menstruation Studies*. Singapore: Palgrave Macmillan; 2020. Chapter 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565637/> doi: 10.1007/978-981-15-0614-7_21

Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: The management of older patients with fragility fractures*. Cham, Suiza: Springer; 2021. PMID: 33347100

García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis y calcificación vascular: un escenario compartido. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(1):33–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021491681930052X>

Gartner LP. *Texto de Histologia: Atlas a Color*. 5a ed. Elsevier; 2021.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2000;15(1):2–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>

Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(1):9–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.02.006>

Kang S, Jo H, Kim M-R. Safety assessment of endocrine disruption by menopausal health functional ingredients. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1376. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare9101376>

Keen MU, Reddivari AKR. Osteoporosis In Females. 2022 Jan 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644582.

Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(3):308–27.

Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. Bone [Internet]. 2016;87:130–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016>

Kim B, Cho YJ, Lim W. Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). Exp Ther Med. 2021;22(6):1379.

Louwers YV, Visser JA. Shared genetics between age at menopause, early menopause, POI and other traits. Front Genet. 2021;12:676546.

Lozano JA. Osteoporosis. Estrategias terapéuticas. Offarm. 2006;25(9):62–68. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-osteoporosis-13094154>

Maestrini S, Mele C, Mai S, Vietti R, Di Blasio A, Castello L, et al. Plasma oxytocin concentration in pre- and postmenopausal women: Its relationship with obesity, body composition and metabolic variables. Obes Facts. 2018;11(5):429–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000492001>

Maggi R. The hypothalamus-Pituitary-Ovary Axis. In: Female Reproductive Dysfunction. Petraglia F, Fauser BC, ed. Springer International Publishing; 2020; pp: 3-23.

Maki PM, Thurston RC. Menopause and brain health: Hormonal changes are only part of the story. Front Neurol. 2020;11:562275.

Megías M, Molist P, Pombal MÁ. Tejidos animales. Tejido óseo. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. Uvigo.es. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/guiada a oseo.php>

Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: Current concepts. Front Endocrinol. 2021;12:564781. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>

Miguel PR. Día Mundial de la Osteoporosis [Internet]. MBA blog. 2020. Disponible en: <https://www.mba.eu/blog/dia-mundial-de-la-osteoporosis/>

Neag G, Finlay M, Naylor AJ. The cellular choreography of osteoblast angiotropism in bone development and homeostasis. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7253.

Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Rev Osteoporos Metab Miner.

2011;3(2):105-112.

Disponible

en:

<http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/regulacion-del-metabolismo-oseo-a-traves-del-sistema-rank-rankl-ogp/>

O'Dowd G, Bell S, Wright S, Wheeler. Anatomía Patológica: Texto, Atlas Y Revisión de Histopatología. 6a ed. Elsevier; 2020.

Pawlina W, Ross M. Histología: Texto y atlas. 7a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Peacock K, Ketvertis KM, Doerr C. Menopause (Nursing). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone aging, cellular senescence, and osteoporosis. JBMR Plus. 2021;5(4):e10488.

Pilchisaca CYM, Alvarado IDM, Haz NNS, Choez PMJ. Osteoporosis: Enfermedad Silenciosa. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. 2018;2(3): 705-721.

Remmers SJA, de Wildt BWM, Vis MAM, Spaander ESR, de Vries RBM, Ito K, et al. Co-cultivos de osteoblastos-osteoclastos: una revisión sistemática y un mapa de la literatura disponible. Plos one. 2021;16 (11): e0257724.

Riancho JA, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. Reumatol Clin. 2011;7 (2): S1-4. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-mecanismos-interaccion-osteoblasto-osteoclasto-articulo-S1699258X11001331>

Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest. 2000;106(10):1203-4.

Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, bone remodeling. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi M-L, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? Osteoporos Int. 2020;31(12):2271-86.

Rubiño F, Ojeda S, Molina A, Naranjo A. Aplicación de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis en una unidad Fracture Liaison

Service. Reumatol Clín. 2021;17(2):122–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.03.009>

Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):609.

Tamma R, Colaianni G, Zhu L-L, DiBenedetto A, Greco G, Montemurro G, et al. Oxytocin is an anabolic bone hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(17):7149–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0901890106>

Toni R, Di Conza G, Barbaro F, Zini N, Consolini E, Dallatana D, et al. Microtopography of immune cells in osteoporosis and bone lesions by endocrine disruptors. *Front Immunol.* 2020;11:1737.

Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM. Climaterio y menopausia. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.* 2018;61(2):51–8.

Trevisan C, Klumpp R, Compagnoni R. Risk factors in transient osteoporosis: a retrospective study on 23 cases. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2517–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3228-7>

Usui M, Onizuka S, Sato T, Kokabu S, Ariyoshi W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis - Periodontal bacteria and inflammation. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021;57:201–8.

Valdés A, Bajaj T. Estrogen Therapy. 2021 Jun 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31082095.

Varacallo M, Seaman TJ, Jandu JS, Pizzutillo P. Osteopenia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Whitaker RE. What is the role of estrogen deficiency in the pathogenesis of osteoporosis? [Internet]. Medscape.com. 2021 Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/330598-82968/what-is-the-role-of-estrogen-deficiency-in-the-pathogenesis-of-osteoporosis>

Zhang G-Q, Chen J-L, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. PLoS Med. 2021;18(8):e1003731.

Páginas web citadas:

https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-18-01_fisiopatologia_osea.pdf

https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=31