UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

Diseño *in silico* de un fármaco antagonista del sistema rank/rankl/opg para la reducción de la osteoclastogénesis en pacientes con osteoporosis postmenoupáusica

Angie María Ruiz Mora

TUTOR: M.Sc. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2020

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN **11**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **12**

OBJETIVOS **15**

Objetivo General **15**

Objetivos Específicos **15**

Hipótesis **15**

JUSTIFICACIÓN **15**

ANTECEDENTES **18**

Antecedentes Históricos **18**

Osteoporosis **18**

Fármacos para la Osteoporosis **19**

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la osteoporosis **19**

Antecedentes Internacionales **20**

Antecedentes Nacionales **21**

PROYECCIONES **22**

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO **24**

Sistema Óseo **24**

Anatomía del sistema óseo **24**

Hueso **26**

Nutrientes desfavorables para la salud del hueso **28**

Vitamina K. 28

Cloruro de sodio. 29

Fracturas óseas 29

Osteoporosis 30

Clasificación de la osteoporosis 32

Osteoporosis primaria o involutiva. 32

Osteoporosis posmenopáusica o tipo I. 32

Osteoporosis senil o tipo II 33

Osteoporosis secundaria 33

Osteopenia 35

Causas de la Osteopenia 36

Fisiología del calcio 37

Funciones del calcio 38

Ingestas recomendadas de calcio 38

Alimentos ricos en calcio 39

Epidemiología de la osteoporosis 40

Fisiopatología de la osteoporosis 41

Osteoclastogénesis 42

Marcadores de osteoclastogénesis 42

Sistema RANK/RANKL/OPG 43

Regulación del sistema RANK/RANKL/OPG 44

Remodelado Óseo 45

Fase de activación del remodelado óseo. 47

Fase de resorción del remodelado óseo. 47

Fase de formación del remodelado óseo. 48

Fase de terminación del remodelado óseo. 49

Células del remodelado óseo 50

Osteógenas. 50

Osteoblastos. 50

Osteoclastos. 51

Osteocitos. 51

Mecanismo óseo de interacción entre células 52

Menopausia 52

Fisiología en la menopausia 53

Ciclo ovárico/ menstrual 54

Estrógenos 54

Efectos de los estrógenos sobre las hormonas calciotrópicas 56

PTH. 56

Calcitonina. 56

Calcitriol. 56

Efectos directos de los estrógenos sobre las células óseas 56

Causas de la osteoporosis 57

Calcio. 57

Vitamina D. 57

Calcio y vitamina D. 58

Manifestaciones clínicas de la osteoporosis 58

Métodos de diagnóstico de la osteoporosis 58

Estudio del paciente con sospecha de osteoporosis mediante la exploración física...60

Densitometría ósea para la determinación de la densidad mineral ósea en pacientes con osteoporosis.....60

Radiografías como método diagnóstico en osteoporosis.....62

Gammagrafía ósea en pacientes con osteoporosis.....62

Diagnóstico de la osteoporosis mediante pruebas de laboratorio.....62

Evaluación de los marcadores óseos en pacientes osteoporóticos. 63

Tratamientos para la osteoporosis 63

Tratamiento no farmacológico para la osteoporosis.....64

Tratamientos Farmacológicos para la osteoporosis.....65

Nota: Armijo et al., (2013) 72

Herramientas para la predicción de riesgo 72

NOF. 73

ORAI. 73

OST-T.....73

OSIRIS. 73

SCORE. 74

FRAX. 74

Impacto Social de la Osteoporosis.....76

Sistema Inmune 77

Tipos de inmunidad.....78

Inmunidad innata o natural.....78

Inmunidad adquirida.....79

Inmunoglobulinas.....80

Tipos de inmunoglobulinas o anticuerpos. 80
Inmunoglobulina A. 81
Inmunoglobulina D. 81
Anticuerpos Monoclonales 82
Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales 84
Tipos de anticuerpos monoclonales 84
Anticuerpos murinos. 84
Anticuerpos quiméricos. 85
Anticuerpos humanizados y humanos. 85
Aplicaciones Generales de los Anticuerpos Monoclonales 86
Métodos principales de obtención de Anticuerpos Monoclonales 86
Generación de hibridomas. 86
Anticuerpos en superficie de fagos (Phage-Display). 87
Tecnología del ribosoma display (Ribosome Display). 88
Química Medicinal 88
Descubrimiento de Nuevos Fármacos 88
Diseño de fármacos asistidos por computadora 89
Métodos Computacionales 90
Acoplamiento molecular (DOCKING). 90
Modelo farmacofórico. 92
Cribado virtual. 92
Reposicionamiento de fármacos. 92
Quimioinformática. 93
Análogos Moleculares 94

Dianas Farmacológicas **94**

Receptores **95**

Tipos de receptores. 95

Tipos de ligandos. 96

Diferenciación entre moléculas activas y señuelos **97**

Filtros de ”druglikeness” Lipinski, Ghose, Veber y Muegge **98**

Farmacodinamia **99**

Fármaco Antagonista **99**

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO **100**

Enfoque de la investigación **101**

Diseño de la investigación **102**

Categoría de análisis **103**

Instrumentos **105**

Procedimientos y recursos **105**

Herramientas Computacionales **106**

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS **109**

Factores de riesgo de la osteoporosis **109**

Implicaciones en la salud de la osteoporosis **114**

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES **145**

Conclusiones **145**

Recomendaciones **147**

BIBLIOGRAFÍA **148**

ANEXOS **166**

Anexo 1 ..... **166**

Anexo 2 ..... **168**

Anexo 3 ..... **169**

Anexo 4 ..... ***170***

Índice de figuras

Figura 1. Anatomía Sistema Óseo 25
Figura 2. Conteo Tradicional del Esqueleto Humano 26
Figura 3. Anatomía Hueso Compacto y Esponjoso 27
Figura 4. Anatomía de la Cadera 30
Figura 5. Cambios en la Masa Ósea a lo Largo de la Vida 32
Figura 6.Representación Gráfica de los Conceptos de Osteopenia y Osteoporosis según los Criterios de la OMS 36
Figura 7. Visualización de Hueso Sano y Hueso Osteoporótico 36
Figura 8. Regulación de la Osteoclastogénesis por el Sistema RANK/RANKL/OPG 45
Figura 9. Esquema del Remodelado Óseo 47
Figura 10. Remodelación Ósea con Osteoclastos que Reabsorben un Lado de una Trabécula Ósea y Osteoblastos que Depositan Hueso Nuevo en el Otro Lado 49
Figura 11. Blancos Terapéuticos en el Osteoclasto 51
Figura 12. Diagrama de Flujo donde se Aprecia Cualitativamente la Transición de las Hormonas Involucradas en la Menopausia 53
Figura 13. Esquema de Diagnóstico en Osteoporosis Postmenopáusica 59
Figura 14. Densitometría Ósea para Osteoporosis 61
Figura 15. Pirámide del Tratamiento de la Osteoporosis 66
Figura 16. Terapias para la Osteoporosis 71
Figura 17. Tratamiento en Osteoporosis Postmenopáusica 72
Figura 18. Cuestionario para Calcular el FRAX® 75
Figura 19. Sistema Linfático 78
Figura 20. Células del Sistema Inmune 79
Figura 21. Respuesta Inmune 80
Figura 22. Tipos de Inmunoglobulinas 82
Figura 23. Dianas Terapéuticas de Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos 83
Figura 24. Estructura General de los Anticuerpos 84

Figura 25. Tipos de Anticuerpos 85
Figura 26. Producción de Anticuerpos Monoclonales Mediante Phague-Display 87
Figura 27. Etapas de Desarrollo de Fármacos por el Método Clásico 89
Figura 28. Etapas de la Metodología Docking 91
Figura 29. Representación de Diferentes Ligandos Dispuestos Alrededor 97
Figura 30. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 1,2,4, 6-Dibenzopireno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 117
Figura 31. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 1-12- Benzoperileno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 118
Figura 32. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 10,11-Benzofluoranteno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 119
Figura 33. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Acridina Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 120
Figura 34. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Benzatraceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 121
Figura 35.Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Coroneno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 122
Figura 36. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Criseno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 123
Figura 37. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Dibenzo [a,h] antraceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 124
Figura 38. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Pentaceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 125
Figura 39. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Piceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 126
Figura 40.Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Pireno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos 127
Figura 41. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 1 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.5 Kcal/mol 137
Figura 42. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 10 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.0 Kcal/mol 138
Figura 43.Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 20 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -8.0 Kcal/mol 139
Figura 44. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 34 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.0 140
Figura 46. Visualización del Anclaje Molecular del Fragmento 1 de RANK con su Diana Molecular RANKL 143

Índice de tablas

Tabla 1. Características Diferenciales de los Dos Tipos de Osteoporosis Involutiva. 34
Tabla 2. Causas de la Osteoporosis Secundaria 34
Tabla 3. Definición de Osteoporosis Basada en la Densidad Ósea Mineralizada según OMS 37
Tabla 4.Requerimientos de Calcio Diario según Edad 39
Tabla 5. Alimentos y Nutrientes que Interfieren en la Absorción de Calcio 40
Tabla 6.Enfermedades Mediadas por el Sistema RANK/RANKL/OPG 44
Tabla 7. Factores Mecánicos y no Mecánicos Relacionados con el Proceso de Remodelación Ósea 50
Tabla 8. Fases de Ciclo Menstrual 54
Tabla 9.Categorías de Diagnóstico para Osteopenia y Osteoporosis Basado en la Medición de Densidad Mineral Ósea 60
Tabla 10.Indicaciones Generales para la Densitometría Ósea 61
Tabla 11. Marcadores de la Remodelación Ósea 63
Tabla 12. Escalas de Riesgo de Osteoporosis: Factores en Común 76
Tabla 13. Factores de Riesgo Modificables para la Osteoporosis en Mujeres postmenopáusicas 113
Tabla 14.Factores de Riesgo no Modificables para Osteoporosis en Mujeres Postmenopáusicas. 114
Tabla 15.Impacto de las Fracturas en Pacientes Mayores de 70 años 116
Tabla 16. Propiedades Fisicoquímicas y Farmacocinéticas analizadas para la Selección de Moléculas 128
Tabla 17. Propiedades Fisicoquímicas y Farmacocinéticas de las Moléculas Prototipo Seleccionadas como un Posible Potencial Farmacológico 129
Tabla 18. Filtros de Druglikeness de las Moléculas Prototipo Seleccionadas como un Posible Potencial Farmacológico. 133
Tabla 19. Valores de Afinidad de Unión de los Fragmentos de RANK Y OPG con RANKL 141

Agradecimientos

Primeramente, agradecerle a Dios por permitirme concluir mis estudios, por darme la sabiduría, y tranquilidad necesaria en momentos de angustia, por nunca dejarme sola cuando más lo necesitaba.

A mis padres Carlos y Damaris, por regalarme el don de la vida, gracias por todos los sacrificios que realizaron para que yo concluyera mis estudios, sin ustedes jamás hubiera sido esto posible, por siempre estar cuando los necesitaba, por la paciencia y por ser el pilar más valioso en mi vida.

A mis hermanos Andrea y Leandro, por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida, por darme palabras de aliento cuando sentía que no podía más.

A mi sobrina Daniela, por llegar en el momento exacto a mi vida y llenarla de tanta felicidad.

A Marlon Aguirre, por su apoyo incondicional, por ser una luz en mi vida y nunca dejarme caer cuando quería darme por vencida, por escucharme siempre, darme sus consejos y por su paciencia en todo este proceso.

A Christopher Vargas, por ser ese hermano que me regaló la universidad, por enseñarme el don de la paciencia, gracias por siempre estar ahí, por las largas jornadas de estudio, por los sustos y las risas que compartimos juntos y espero no acaben.

A Vicky Espinoza, por siempre tener una palabra de aliento y escucharme en cada ocasión que la necesitaba y por estar para mí incondicionalmente, por todas las risas compartidas, regaños, gracias por ser como eres, es un privilegio ser parte de tu vida.

A Nathalie Guadamuz, por tantas estudiadas, pláticas, sustos, por tener las palabras justas que necesitaba escuchar cuando no podía más y que me motivaban a seguir adelante.

A unos de mis primeros amigos de la universidad, Keyner y Byron, por muestras reuniones de estudio, por las trasnochadas, por todos los logros que obtuvimos juntos, por nuestras salidas épicas y por siempre estar ahí cuando los necesité.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteoclasto-génesis es el proceso de maduración y diferenciación de osteoclastos, los mismos son los encargados de la resorción ósea y son controlados por los osteoblastos. En la osteoporosis el acoplamiento entre estas dos células óseas es incapaz de mantenerse al día, por lo que los osteoclastos en cuestión de semanas reabsorben hueso y se da una pérdida ósea neta con el tiempo, ya que la reabsorción es mayor y se produce en menor tiempo que la formación de hueso (Bethel, 2019).

En cuanto a la enfermedad osteoporosis (OP) se define como una patología esquelética, caracterizada por una resistencia disminuida a nivel óseo que induce a un aumento en el riesgo de fracturas. Así la resistencia ósea refleja la integración entre la densidad y la calidad ósea. Por lo tanto, la densidad ósea se determina por el valor máximo de masa y de calidad ósea, el cual depende de la arquitectura, la acumulación de micro lesiones, la mineralización y recambio óseo. El desarrollar fracturas por fragilidad o bajo impacto es lo que establece la importancia de esta patología y las cuales ocurren espontáneamente (Álvarez, Mendoza, Torre, Callejo y Arizaga, 2014).

Asimismo, las fracturas producidas por la osteoporosis suelen afectar la cadera, vértebras, pelvis, costillas entre otros, las cuales representan el 80% de las fracturas en mujeres postmenopáusicas con una edad de más 50 años. En cuanto a mujeres con edades de 75 años o más se presentará al menos una fractura vertebral. En Europa se producen hasta 2.7 millones de fracturas por fragilidad en ambos sexos, siendo mayormente afectadas las mujeres postmenopáusicas Álvarez *et al*., (2014). De la misma forma, las fracturas pueden tener recuperación completa o, por el contrario, ser causa de dolor crónico, discapacidad o incluso de un incremento de la mortalidad. Fracturas mayormente de cadera produce una mortalidad que se ha estimado en un 10-20% en un año (Neyro, Cano y Palacios, 2011).

Además, el Instituto Nacional de Salud de Chile, ha notado la necesidad de introducir un nuevo concepto de calidad ósea, que abarca aspectos relacionados con la estructura del hueso, así como los relacionados con las características del tejido óseo. Igualmente, en la tendencia a las fracturas de la osteoporosis intercede una alteración en la calidad del material óseo, pero la

importancia de esta patología va mayormente en relación con la masa ósea y no con la de los aspectos estructurales del hueso (González y Olmos, 2010).

En cuanto a Costa Rica, no hay datos precisos de osteoporosis. Para la evaluación del impacto de esta patología en el país se realiza un estudio de las fracturas de cadera que reportan los hospitales estatales. De esta manera, se cuenta con un promedio de que al menos cuatro costarricenses presentan fracturas de este tipo diariamente sin tomar en cuenta los centros hospitalarios privados. Esto provoca una preocupación en el personal de salud y se busca sensibilizar a la población (Jiménez, 2020).

La Osteoporosis (OP), tiene una causa a nivel hormonal que provoca que las mujeres postmenopáusicas la padezcan mayormente, ya que los estrógenos, hormonas sexuales femeninas inhiben la resorción ósea y aumentan la liberación del factor de crecimiento transformante-beta en los osteoblastos. Entonces los estrógenos juegan indirectamente un papel importante en la regulación del calcio sérico y, por ende, su deficiencia al llegar la menopausia puede provocar la osteoporosis (Torres y Torres, 2018).

A la vez, los tratamientos de la OP incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Se deben tomar en cuenta tanto dieta y ejercicio, igualmente suspender el uso de medicamentos que incrementen la pérdida de hueso. El paciente debe cumplir con medidas que permitan disminuir la probabilidad de aparición de la patología, por lo tanto, si no se funcionan estas medidas, tomar la decisión de iniciar tratamiento farmacológico basándose en el riesgo de fractura del paciente. Ya que si no es tratado a tiempo puede llevar a un desenlace negativo de la enfermedad (Fernández *et al*., 2010).

Los bifosfonatos son tratamientos comunes para la osteoporosis, traen beneficios, pero igualmente se reporta que con el uso prolongado de bifosfonatos por más de 10 años incrementa la posibilidad de fracturas. Así, con los distintos reportes de las fracturas femorales atípicas y de osteonecrosis de mandíbula asociadas al uso prolongado de bifosfonatos, se debe tomar en cuenta el concepto de vacaciones terapéuticas las cuales pueden permitir minimizar los eventos adversos de los bifosfonatos con el beneficio de la eficacia anti-fractura persistente en los pacientes (Sotelo y Acevedo, 2016).

El estudio de los efectos secundarios de los bifosfonatos, terapia más utilizadas para la osteoporosis actualmente, se realiza con datos de incidencia y frecuencia de aparición dado que se engloban dolores musculares y óseos como uno de sus principales efectos. De esta manera, los trastornos gastrointestinales producidos por la toma oral de este medicamento pueden provocar los signos y síntomas antes mencionados. A causa de esto se puede presentar por el uso prolongado de estos medicamentos un mayor aumento de cáncer esofágico (Giner, Gómez, Vila, Álvarez y Montañés, 2012).

Por otra parte, la escasa adherencia que se produce en los tratamientos para la osteoporosis debido a su sintomatología casi nula y otros factores como edad, estado de salud y seguimiento médico influyen negativamente en el objetivo de la terapia anti osteoporótica. En cuanto a los bifosfonatos, siendo los medicamentos de primera elección para esta patología, sus efectos secundarios principalmente trastornos gastrointestinales, son un motivo de abandono en un porcentaje alto de pacientes que lo toman, lo cual obliga a que se realice una toma más espaciada y por otras vías de administración para que haya una mejor adherencia al tratamiento (Gómez, 2010).

Con relación al desarrollo de fármacos por medio de análisis *in silico*, conlleva una serie de ventajas ya que permite la identificación, el diseño y el análisis de una molécula con potencial farmacológica con mayor rapidez y facilidad. También se realiza un ahorro de dinero y cuenta con una tasa de éxito de búsqueda de compuesto de un 80%. Por ende, se pueden usar compuestos identificados por un grupo de investigación o hacer la propuesta teórica de nuevas estructuras para el desarrollo de nuevos medicamentos (Font, 2017).

Basado en la información anterior de referencias válidas y confiables y considerando la importancia de diseñar un nuevo fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, patología esquelética más común en mujeres postmenopáusicas, se plantea la siguiente pregunta:

¿Es posible diseñar un fármaco antagonista de sistema RANK/RANKL/OPG a nivel *in silico* como potencial terapia farmacológica para reducir la osteoclastogénesis?

OBJETIVOS

Objetivo General

Diseñar un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG para la reducción de la osteoclastogénesis en pacientes con osteoporosis postmenopáusica mediante una metodología *in silico.*

Objetivos Específicos

Explicar los principales factores de riesgo de la osteoporosis y sus implicaciones en la salud de pacientes postmenopáusicas.

Desarrollar una biblioteca como fuente de moléculas prototipo (hits) antagonistas del sistema RANK/RANKL/OPG, mediante el uso de herramientas computacionales.

Estudiar las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas prototipo (hits) de la biblioteca comparando con criterios de druglikeness para la discriminación de leads, mediante una metodología *in silico.*

Analizar las moléculas lead mediante anclaje molecular (docking), para la búsqueda de un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG para la reducción de la osteoclastogénesis.

Hipótesis

Nula: La molécula prototipo del fármaco diseñado mediante herramientas computacionales presenta una interacción similar a otras moléculas como antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG

Alternativa: Puede el fármaco diseñado reducir la osteoclastogénesis en pacientes postmenopáusicas.

JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que puede ser tratable, para poder prevenirla es esencial el consumo de calcio y vitamina D y la utilización de una terapia farmacológica tanto para tratarla como para prevenirla. Es importante que las personas, principalmente, adultos mayores estén en un constante chequeo médico y que el personal de salud este consciente que muchos de los

medicamentos pueden causar osteoporosis, por lo que se debe controlar los factores de riesgo con el fin de que esta patología no afecte la salud de quien la parece hasta el punto de ser fatal (Rodríguez, 2010).

Por lo tanto, los tratamientos de la osteoporosis buscan prevenir la fractura por fragilidad, siendo la fractura de cadera la que más morbilidad y mortalidad produce. La existencia de una fractura previa es un importante predictor para cuando se pueda producir otra fractura. Las fracturas osteoporóticas, generan una importante morbilidad en quien la padece, principalmente, las fracturas de cadera que no son detectadas a tiempo causan la mayor cantidad de fallecimientos. La fractura previa por fragilidad, junto con la edad, son el factor de riesgo más importante para sufrir una nueva fractura osteoporótica (Bonis *et al*., 2015).

El sistema del RANK-RANKL-OPG tiene un papel en la regulación de la resorción y el remodelado óseo. Desde hace varios años se busca agentes químicos que actúen sobre la vía del RANK-RANKL-OPG. RANKL es una proteína transmembrana que se expresa en diferentes células, como linfocito, osteoclastos y en células cancerosas. RANKL es un mediador en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos (Fiter, 2011). El hallazgo del sistema RANKL-RANK-OPG para ajustar la resorción ósea ha permitido hacer progresos en el estudio de la regulación del remodelamiento óseo. Así este complejo molecular, RANKL activa la proteína RANK en los precursores osteoclásticos. Además, la proteína osteoprotegerina (OPG) cumple la función de ser un ligando que compite con el RANKL para enlazar a su receptor RANK, es decir, OPG actúa como inhibidor del RANKL, endógeno (Aranza *et al*., 2014).

A causa de esto, la ciencia coloca su principal atención en los anticuerpos diseñados para inhibir la citoquina ligando del receptor activador NFkB (RANKL), como posible generador de nuevos tratamientos. Los bifosfonatos (BP) realizan la acción de inhibir o reducir la fase de reabsorción ósea (Barreira, 2010). En el proceso de remodelado conviven y compiten con las novedades tecnológicas a nivel farmacológico. Así se han desarrollado fármacos de tipo anticuerpos monoclonales que se ligan a la proteína ligando del RANK; con ello disminuye la maduración de los osteoclastos y su sobrevida. Por lo que esta intervención más temprana en el proceso de activación osteoclástica, comparada con la de los BP, influye en el comienzo y la reversibilidad del tratamiento (Roldán, 2015).

Por lo tanto, el descubrimiento de RANKL y el papel que presenta en la señalización de RANK en la supervivencia, diferenciación y actividad de los osteoclastos han llevado al desarrollo de un anticuerpo monoclonal completamente humano llamado DENOSUMAB. Puesto que actúa uniéndose e inhibiendo RANKL, conduciendo a la pérdida de osteoclastos de las superficies óseas. En los estudios clínicos de fase 3, se demostró que este tipo de anticuerpo monoclonal reduce las fracturas (Barón, Ferrari y Russel, 2011). Gracias a que este medicamento provoca un aumento en la densidad mineral ósea y en un descenso significativo de los marcadores de resorción. Este tipo de fármaco tiene menos incidencia de efectos secundarios que otras terapias debido a que su intervalo de dosificación es largo dado por sus propiedades farmacocinéticas y a su administración por vía subcutánea (Morcillo, 2017).

Es decir, los anticuerpos monoclonales están resultando un medicamento eficaz y una herramienta de gran utilidad actualmente en el diagnóstico en laboratorio y para el tratamiento de diversas patologías como osteoporosis y cáncer, cuentan con una tolerancia mejorada ya que refieren con una alta especificidad, permiten el abordaje en dianas muy precisas y también pueden diseñarse para facilitar respuestas efectoras. Dado a que gracias a la manipulación de los anticuerpos se han unido a otras moléculas o utilizado para el diseño de nuevos fragmentos de anticuerpos se logran posibles nuevas aplicaciones en la medicina (García, 2011). Sin embargo, se debe tomar en cuenta el alto costo que representa este tipo de medicamento. Ya que se consideran bio fármacos, cuyas propiedades farmacocinéticas particulares están condicionadas por el proceso de producción y la inversión a realizarse demanda un impacto económico creciente (Walpen, 2014).

Además, los anticuerpos monoclonales presentan una administración ya sea por vía subcutánea o intravenosa, lo que puede provocar una mala adherencia al tratamiento en pacientes que presenten fobia a las agujas, que olviden la fecha de administración del medicamento debido a los intervalos de dosificación, que presenten reacciones cutáneas en el sitio de la inyección. Esto, puede provocar que no se cumpla el objetivo de controlar la enfermedad (Ortega, Sánchez, Rodríguez y Ortega, 2018).

Sin embargo, se debe evaluar el previo uso de medicamentos en pacientes con osteoporosis si esta se debe a alguna causa secundaria, debido a que si es de esa forma se debe tomar un tratamiento específico. Si la respuesta farmacológica no es la adecuada, no se alcanzarían los

objetivos del medicamento. Por eso fármacos como los bifosfonatos, es uno de los avances relevantes ya que cuentan con estudios que avalan que sirven para la prevención de las fracturas, pero los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que pueden ser utilizados en personas con un aclaramiento renal menor a 30 mL/min (Oviedo, 2013).

Por lo tanto, el diseño de nuevos fármacos es necesario para el avance en las terapias para distintas patologías incluyendo la osteoporosis, la cual está presente en un porcentaje importante de la población. Los tratamientos actuales cuentan con ventajas y desventajas, ya que tienen un costo alto, presentan pruebas limitadas y dudas sobre la seguridad a largo plazo, por lo que se busca con los nuevos diseños que presenten menos efectos secundarios, precios más accesibles y con estudios a largo plazo (Avilés, 2015).

Para terminar, es importante recalcar que el diseño de fármacos y moléculas asistido por computadora es cada vez de mayor importancia en la investigación y desarrollo de medicamentos a nivel mundial. Esto ha sido favorecido por el número de aplicaciones y programas de métodos computacionales para el desarrollo de moléculas en áreas de química. Debido a que es de suma importancia conocer el modo de acción de moléculas que se puedan diseñar ya que son de interés científico y práctico (Medina, Fernández y Naveja, 2015).

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

Osteoporosis

Durante los años 80 del siglo pasado, los profesionales de la Medicina relacionados con las enfermedades del aparato locomotor empezaron a prestar atención a las enfermedades metabólicas óseas, y entre ellas, la osteoporosis, que hasta aquella época había pasado desapercibida por ausencia de métodos de diagnóstico. Las fracturas óseas, favorecidas por la osteoporosis, eran frecuentes y provocaban trastornos e incapacidades, sobre todo en las mujeres postmenopáusicas. La aparición de métodos precisos para el diagnóstico de la osteoporosis y de fármacos eficaces para tratarla motivó un aumento de interés para esta patología de las especialidades médicas. En España esta situación motivó la formación de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y propició que una compañía farmacéutica ofreciera

densitómetros a 14 hospitales españoles, facilitando el diagnóstico y estudio de la osteoporosis (Roig y García, 2013).

Previamente, en abril del 1987, ya se había formado la European Foundation for Osteoporosis and Bone Diseases con el objetivo primordial de promover el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención de la osteoporosis y otras enfermedades óseas. Para cumplirlo se consideró necesario favorecer la investigación biomédica, clínica, nutricional y epidemiológica de estas enfermedades y promover su conocimiento fomentando la educación y formación de médicos y otras profesiones relacionadas con la salud en este campo. Estas mismas actividades fueron adoptadas por la SEIOMM y se han llevado a cabo, dentro de sus posibilidades, desde su fundación. Actualmente la SEIOMM es un referente a nivel internacional (Roig y García, 2013, párr. 4).

Fármacos para la Osteoporosis

Una investigación de 2009 destaca el uso de los tradicionales bifosfonatos los cuales pretenden la reducción del recambio óseo y la disminución de los lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Entre ellos se encuentran el risedronato administrado mensualmente, así como delibandronato, el zoledronato, la tibolona y el ranelato de estroncio, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Especialmente la inserción del zoledronato compartido con el alendronato y el risedronato, los fármacos propuestos como tratamiento estándar en función de su eficacia sobre los tres tipos de fractura: vertebral, no vertebral y de cadera. Además, su aplicación una vez anual posibilita la adherencia. Sin embargo, se ha documentado respecto a esta administración ciertas desventajas, como su aplicación mediante vía intravenosa y su alto costo en el mercado (Guzmán, Pazmiño, Bolívar y Ocaña, 2015, párr. 19).

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la osteoporosis

Posada, Aguirre, García, Lodoño y Valle en su artículo publicado en el 2016, “ Nuevas terapias en osteoporosis” mencionan que la osteoporosis es una enfermedad que afecta el sistema esquelético y se caracteriza por una baja densidad mineral, investigaciones con respecto a nuevas estrategias de tratamiento han sido desarrolladas y tienen como objetivo inhibir la resorción ósea excesiva o aumentar la formación de hueso como los anticuerpos monoclonales, los autores lo realizaron por medio de una revisión bibliográfica en donde se dieron resultados prometedores en

los medicamentos en estudio en fase I y II, en definitiva el número de fármacos disponibles anti osteoporóticos aumentará considerablemente con los años y los cuales combinaran eficacia con administración por la vía conveniente.

Antecedentes Internacionales

Dempster ,Lambing ,Kostenuik y Grauer, (2012), en su publicación" Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data: una revisión de datos preclínicos y clínicos" aluden que mediante este estudio buscaba la evidencia que respalda el valor de la inhibición de RANKL en condiciones de pérdida ósea y proporcionar el fundamento para el uso del anticuerpo denosumab completamente humano, donde la evidencia de la enfermedad ósea sugiere que la inhibición de RANKL conduce a un mayor volumen, densidad y fuerza ósea. Por ende, los anticuerpos monoclonales evitan que RANKL se una a su receptor RANK, disminuyendo la actividad de los osteoclastos y, por lo tanto, reduciendo la resorción ósea y el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas.

Yoskovitz (2012), en su trabajo de graduación " Polimorfismos genéticos de RANK Y RANKL y su relación con la osteoporosis", describe que la osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y que la disminución de la densidad mineral ósea viene marcada por un remodelado óseo marcados por ciclos de resorción y formación ósea y que todo este proceso se encuentra regulado por el sistema conocido como RANK/RANKL/OPG y en las variantes que estos genes puedan producir y por lo tanto se concluye que una interacción de genes están asociados a fracturas y la importancia que la densidad mineral ósea baja como un predictor genético del riesgo de fractura.

Cauley (2013), en su artículo "Impacto de la salud pública de la osteoporosis", pretendía describir el impacto de la osteoporosis en la salud pública a nivel mundial, incluida la magnitud del problema y las consecuencias importantes de las fracturas osteoporóticas por medio de una serie de revisiones bibliográficas, hace mención a que si hay una mayor cantidad de sobrevivientes después de los 65 años se dará lugar a una mayor cantidad de fracturas osteoporóticas, las cuales incluyen una mayor mortalidad y un impacto económico a gran escala, de este modo para aliviar la carga pública y privada de las fracturas relacionadas con la osteoporosis, la evaluación del riesgo y la reducción del riesgo individual es fundamental.

Wandurraga, Marín, Natera, Gómez y Mendoza (2016), en su artículo "Evaluación de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres colombianas con osteoporosis posmenopáusica", tenían el objetivo de determinar la frecuencia de las causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con osteoporosis postmenopáusica en la población colombiana por medio de un método de diseño descriptivo retrospectivo, en el cual indica, que de las mujeres que se incluyeron en el estudio una parte de ellas contaba con un antecedente de fractura por fragilidad, pero en la mayoría de los casos de estas fracturas estuvo implicado una alteración bioquímica asociada. En conclusión, las mujeres que presentan osteoporosis postmenopáusica son frecuentes alrededor del mundo y deben tener una evaluación de distintas sustancias bioquímicas por medio de laboratorio.

En el estudio **"**Regulación de los osteoclastos de los osteoblastos a través de la transducción de señal inversa RANK-RANKL in vitro, elaborado por Bi *et al*. (2017). se menciona que los tratamientos de la osteoporosis inhiben la actividad de los osteoclastos; sin embargo al interaccionar RANK con RANKL se da la supervivencia de los osteoclastos y en el cual se realizaron mediante un diseño experimental sub -investigaciones de células con sus proteínas RANK/RANKL y un ensayo de viabilidad celular (actividad metabólica) por reducción del compuesto MTT para investigar los efectos del receptor sRANK en el crecimiento celular por medio de inoculación de células, ahora bien se demostró mediante el estudio que sRANK no tuvo un efecto significativo en la proliferación celular.

Guzmán, Pazmiño, Ortiz y Ocaña, en la publicación de su artículo de análisis y opinión "La osteoporosis posmenopáusica, su vigencia como problema de salud actual", (2018), mencionan la importancia de analizar la osteoporosis postmenopáusica como un problema de salud actual, por medio de una revisión bibliográfica, describe que la disminución de la densidad ósea es una de las principales causas de las fracturas sobre todo en mujeres, ya que esa pérdida está dada por procesos como la menopausia y deprivación prolongada de estrógenos. Finalmente, las fracturas aparejadas a la osteoporosis se conforman como un factor a considerar, teniendo en cuenta su incidencia en la morbilidad de la población a escala planetaria, lo que desemboca en una carga notable para los servicios de salud.

Antecedentes Nacionales

Fonseca y Sáenz, (2012) indican en su artículo "Osteoporosis actualización y manejo integral", mediante una revisión bibliográfica, en el cual buscaba actualizar los elementos que

fundamentan un abordaje integral y exponer una versión sinóptica de los principios terapéuticos con mayor efectividad. Por medio del paradigma de la Medicina Basada en la Evidencia y con la información provista por las guías clínicas de manejo disponibles. De modo que señalan que las recomendaciones dadas en las guías de manejo clínico de la osteoporosis son consistentes en que se debe llevar un estilo de vida saludable desde temprana edad y que el diagnóstico precoz es fundamental, con base en las recomendaciones emitidas por las guías de práctica clínica, es básico un manejo integral con la adopción de estilos de vida saludable y con un diagnóstico oportuno.

Pérez y Maroto (2018) en su publicación "Osteoporosis Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria" mediante una serie de revisiones bibliográficas, mencionan que la osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por un compromiso en la fuerza ósea, se calcula que en la población de Costa Rica es de 4.6 millones de habitantes y que un porcentaje importante es de más de 50 años. En Costa Rica no se cuenta con estadísticas específicas en este campo, sin embargo, la Asociación Costarricense de Climaterio, Menopausia y Osteoporosis en el año 2010, estima la prevalencia del 40% de osteopenia y del 22% de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas costarricenses por lo tanto se deben tener herramientas para predicción de riesgo, hacer ejercicio, ingesta de calcio y vitamina D y un tratamiento farmacológico.

PROYECCIONES

Lograr que la población en general conozca y tome conciencia de las causas que producen la osteoporosis, y la importancia de un tratamiento adecuado de esta enfermedad para evitar complicaciones mayores a largo plazo.

La biblioteca de moléculas servirá como fuente de moléculas "hit" que cumplan en su mayoría con criterios de "druglikeness" y permitirá eliminar otras estructuras que tengan propiedades de no fármaco y ser ligandos problemáticos con sus dianas farmacológicas para el diseño a nivel computacional de nuevos fármacos efectivos para la osteoporosis.

Las moléculas "lead" tendrán propiedades farmacocinéticas apropiadas para ser evaluadas en anclaje molecular con el fin de propiciar el diseño del fármaco y su optimización para lograr fármacos innovadores tratar dicha patología.

Se podrá obtener una molécula prototipo con la capacidad de antagonizar el sistema RANK/RANKL/OPG y así lograr reducir la osteoclastogénesis en pacientes postmenopáusicas y reducir las complicaciones dadas por dicha enfermedad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema Óseo

El sistema óseo es un sistema de soporte y protección a órganos vitales, contiene huesos, articulaciones y músculos que actúan coordinadamente, con el fin de que el cuerpo humano mantenga su postura, se desplace y realice una cantidad de acciones al mismo tiempo (López, 2016). Este esqueleto humano, es una estructura dinámica compuesta por huesos, cada uno de estos huesos es un órgano ya que están formados por una gran cantidad de tejidos como óseo, conectivo, epitelial. De modo que entre las funciones se encuentra el soporte de tejidos blandos, dan protección a órganos internos y produce homeostasis mineral, donde almacenan calcio y fósforo (Blázquez, 2012).

Asimismo, cuenta este sistema con múltiples funciones hasta cierto punto antagónicas, ya que debe poseer fortaleza y resistencia para proteger adecuadamente las estructuras vitales que aloja de forma simultánea, mantener la ligereza que permita el movimiento, pero sin esfuerzo muscular aumentado. Además, el tejido óseo es fuente de una gran actividad secretora, a través de la cual participa tanto en procesos locales como a distancia, mediante la producción de diversas proteínas con actividad hormonal que intervienen en procesos tan variados como la homeostasis del calcio, la función renal o el metabolismo energético (Arboleya y Castañeda, 2013).

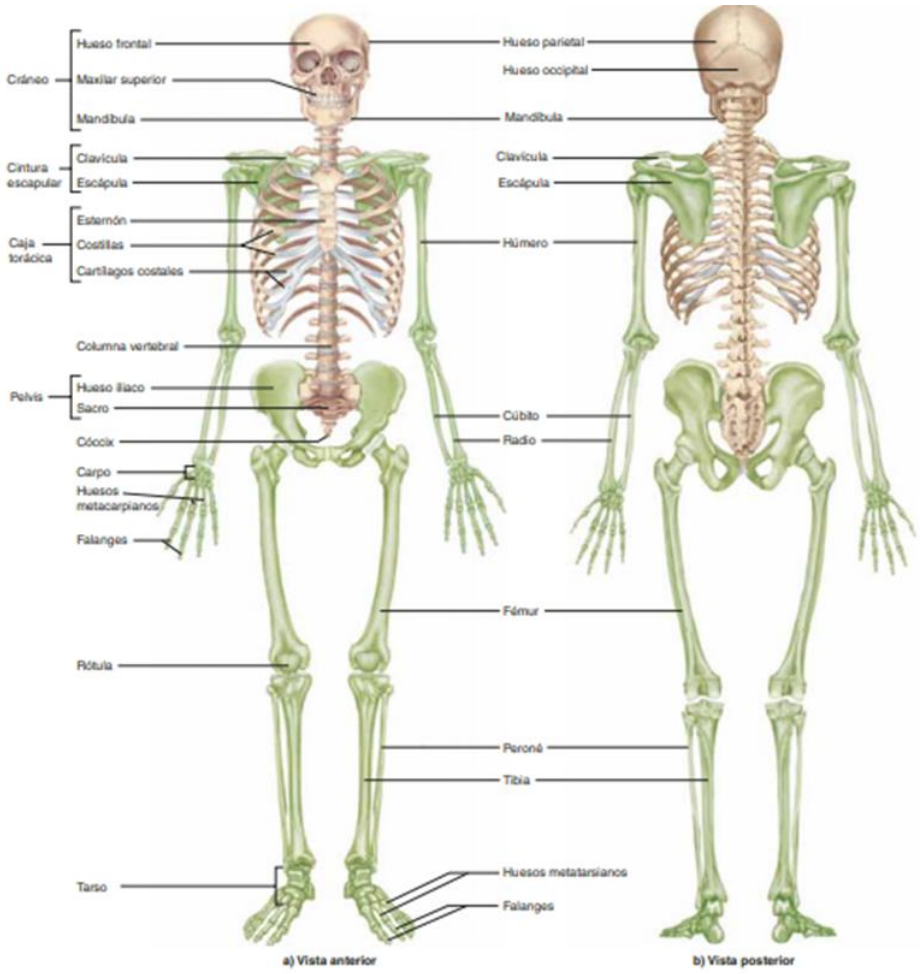
De igual importancia, los huesos intervienen como elementos de soporte de los músculos del cuerpo humano, que se unen a ellos mediante ligamentos y tendones. También los músculos, emplean funciones tales como contracción y relajación, y permiten el desplazamiento del soporte óseo por medio de la actividad de las articulaciones. Por esta razón diversas partes del cuerpo humano como las piernas y brazos pueden extender o flexionar, rotar o girar, acercarse o alejarse unas de las otras, entre otros (Montalvo, 2010).

Anatomía del sistema óseo

La estructura del cuerpo humano en específico el esqueleto, establece que cuenta con 206 huesos sin tener en cuenta variaciones anatómicas. También se dice hay alrededor de 208 huesos a causa de las variaciones, modificando el número de las vértebras, así mismo otros autores afirman que el esqueleto humano está compuesto por 213 huesos, excluyendo los sesamoideos, sin embargo, se afirma que son 200 huesos, sin contar los huesecillos del oído medio, los sesamoideos

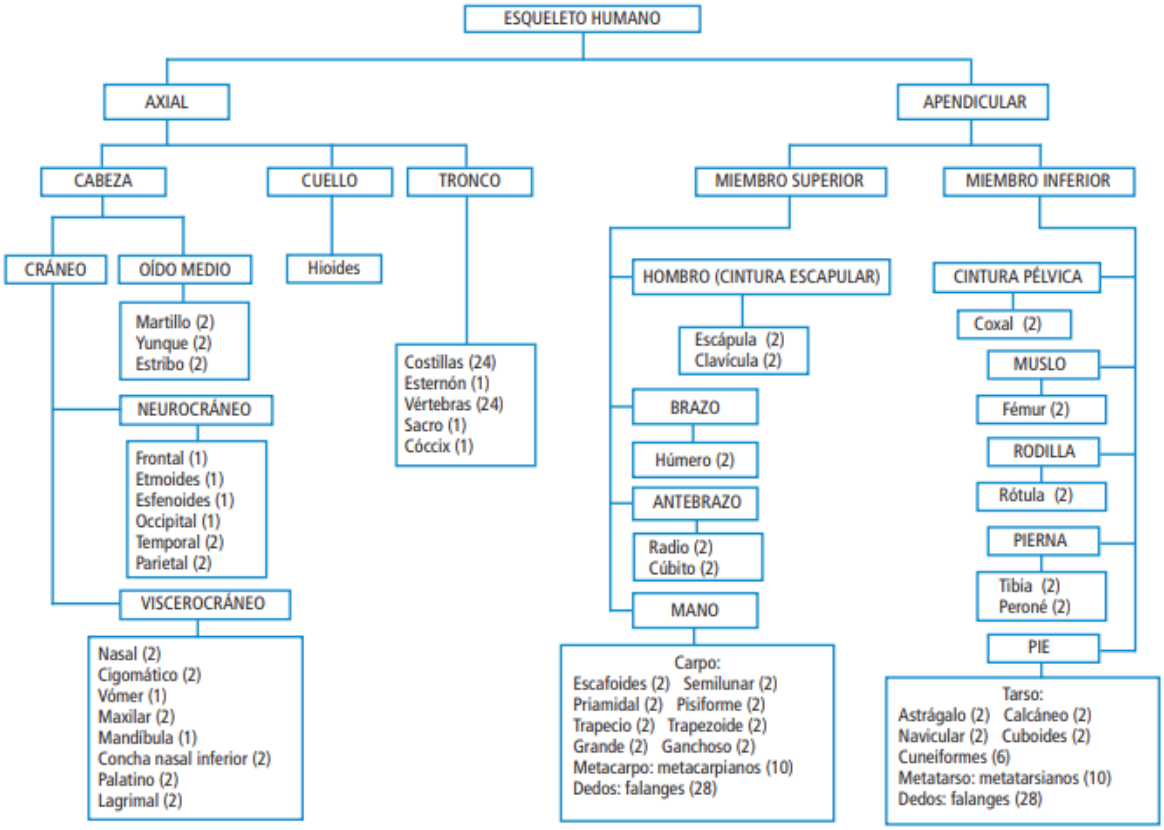
y los huesos sutúrales (Figura 1) (Álzate, Giraldo y Alvarán,2015). Por otra parte, distintos autores fundamentan que le cuerpo humano este compuesto por 213 huesos (Figura 2) excluyendo los huesos sesamoideos y que esta cantidad de huesos componen el 20% de la masa corporal total del organismo. Asimismo, artículos señalan que hay una serie de múltiples conexiones anatómicos y vasculares, que permiten una interacción constante entre el tejido óseo y otros sistemas del cuerpo (Arboleya y Castañeda, 2013).

Figura 1. Anatomía Sistema Óseo



Nota: Saladín (2012).

Figura 2. Conteo Tradicional del Esqueleto Humano



Nota: Álzate, Giraldo y Alvarán (2016).

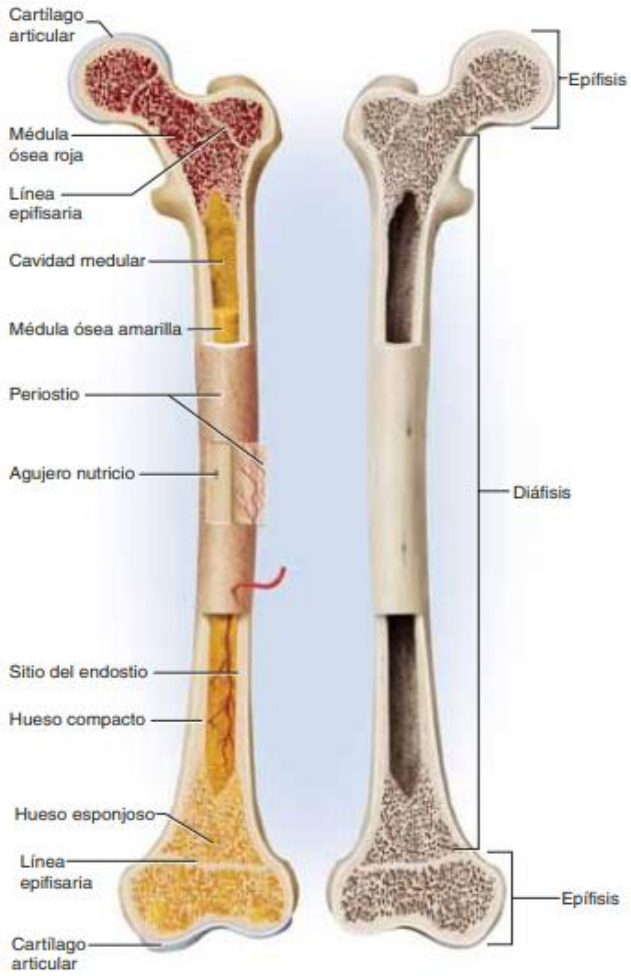
Hueso

El tejido óseo llamado como comúnmente hueso, forma el sostén del sistema locomotor del cuerpo humano y constituye el esqueleto del organismo. En los huesos se insertan los músculos a través de tendones o directamente sobre la superficie ósea (Montalvo, 2010). Asimismo, el hueso es un tejido dinámico, vascularizado, inervado y que está expuesto a continuos procesos de reconstrucción, remodelado y reparación ósea a lo largo de su vida. Desde el punto estructural es un tejido conjuntivo mineralizado que pueden ser compacto o esponjoso (Figura 3). El hueso compacto posee unos conductos o canales a lo paralelo del mismo, llamados conductos de Havers se comunican entre sí con el periostio y la cavidad medular. El hueso esponjoso carece de estos conductos y posee cavidades irregulares con médula ósea en su interior (Prieto y Prieto, 2010).

El hueso compone una variante especial del tejido conjuntivo constituido por cristales microscópicos de fosfatos de calcio en el interior de una matriz de colágeno. El hueso contiene una

superficie externa revestida por el periostio y la superficie interna está cubierta por el endostio. Así, el hueso se caracteriza por tener una matriz dura integrada en su mayor parte por proteínas colágenas, osteoide. En ella se deposita la fase mineral de hidroxiapatita, la cual contiene sales minerales cristalizadas, en su mayoría de calcio y fósforo (Brandan, Llanos y Rodríguez, 2012).

Figura 3. Anatomía Hueso Compacto y Esponjoso



Nota: Saladín (2012).

Además, el hueso se compone de elementos orgánicos e inorgánicos. Aproximadamente 20% de su masa es agua. El peso de los huesos secos se compone de fosfato inorgánico (65-70% de masa) y una matriz orgánica de proteína fibrosa y colágeno (30-35% de masa). Con respecto al osteoide es una matriz orgánica no mineralizada, secretada por los osteoblastos que se compone en su mayor parte por colágeno tipo I (90%) y en menor proporción por sustancia fundamental (10%), constituida por proteínas no colágenas, glicoproteínas, proteoglicanos, péptidos, carbohidratos y

lípidos. El contenido inorgánico del hueso está formado principalmente por fosfato de calcio y carbonato de calcio con pequeñas cantidades de magnesio, flúor y sodio (Alcantar, 2010, p. 8).

De acuerdo a su forma, los huesos se clasifican en huesos largos o tubulares: Se ubican en el esqueleto apendicular formando palancas, cuentan con tres regiones: los extremos o epífisis, la zona media o diáfisis y la metáfisis que durante el crecimiento se encuentra en el punto de unión entre ambos, igualmente huesos cortos, son de forma cuboidal y la disposición del tejido óseo es similar a las epífisis de los huesos largos y se encuentran en manos y pies, huesos planos: con apariencia cuadrangular o rectangular y delgados, huesos irregulares: Presentan distintas formas, se ubican en la base del cráneo, columna vertebral y cara, huesos neumáticos que en su interior presentan cavidades aéreas, se encuentran en huesos de la cabeza como el frontal o el esfenoides y los huesos sesamoideos: donde el más grande es la rótula (Escuela de Medicina / Departamento de Anatomía / Pontificia Universidad Católica de Chile. SF).

El hueso es un tejido muy activo que se remodela de forma constante durante la vida, con el fin de hacer micro reparaciones, adaptar el esqueleto a la carga mecánica y mantener el equilibrio del calcio y fósforo. El hueso consta de una matriz orgánica compuesta por colágeno tipo I, proteínas no colágenas como osteocalcina, osteopontina, osteonectina y proteoglicanos, mientras que su parte inorgánica está constituida por cristales de hidroxiapatita y fosfato de calcio amorfo. La fortaleza del hueso depende del funcionamiento normal de tres células claves: los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos, lo cual a su vez depende de unos moderadores del metabolismo óseo. La remodelación ósea es el resultado de la acción coordinada entre las células encargadas de la resorción ósea, los osteoclastos y las células encargadas de la formación ósea, los osteoblastos (Molina y González, 2010).

Nutrientes desfavorables para la salud del hueso

Vitamina K.

Esta vitamina es importante para el buen funcionamiento del organismo, así como para el crecimiento del hueso. Sin embargo, si se consume esta vitamina en exceso, sucede que se estimula los osteoclastos e inhibe los osteoblastos. Por ende, se da un aumenta el remodelado óseo y se da la disminución de la densidad mineral ósea. Asimismo, si la consumimos en dosis altas, inhibe el efecto de la vitamina D por lo que incrementa el riesgo de fracturas (Martín, Consuegra y Martín, 2015).

Cloruro de sodio.

El exceso de la ingesta de sal se ve asociada a una pérdida urinaria de calcio. En mujeres post menopáusicas, un alto consumo de sodio provoca un aumento significativo de la resorción ósea. Por lo que se debe disminuir el sodio en la alimentación habitual sobre todo en alimentos que ya vengan preparados. Esto se realiza con el objetivo de minimizar las pérdidas urinarias de calcio y la resorción ósea, principalmente después de la menopausia (Quesada, 2010).

Fracturas óseas

Una fractura patológica es la que se produce por un hueso que se encuentra debilitado como un resultado de un traumatismo, las cuales no se producirían en huesos que se encuentren sus propiedades de resistencia, composición y flexibilidad en los valores correctos. Estas fracturas son un problema para la sociedad debido al impacto económico que se produce, un deterioro en la calidad de vida y el descenso de la esperanza de vida que se produce en el paciente que presenta la fractura (Martínez, 2013).

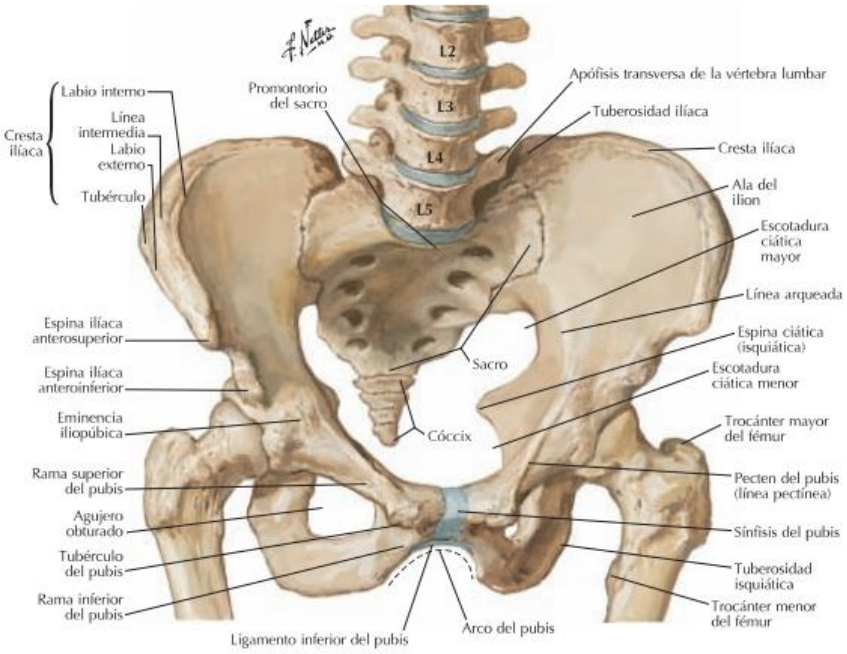
A la vez las fracturas presentan síntomas y signos de forma directa o indirectamente que pueden indicar la existencia en una fractura patológicas tales como dolor de leve y alta intensidad, sonidos óseos, una movilidad anormal del miembro afectado, sensibilidad o inestabilidad aumentada, si se presenta una fractura la primera intervención es la reducción de esta, se debe inmovilizar y de esta manera que se dé la reparación adecuada del hueso sin deformaciones y con la estructura correcta (Martínez, 2013).

Existen una cantidad de fracturas que se producen en el esqueleto humano. Entre las más comunes son: fractura de clavícula, el mismo es uno de los primeros huesos en osificarse y el ultimo en fusionarse y cuando se produce una fractura es porque se da una pérdida de continuidad de este hueso ya sea por traumatismos directos o indirectos, Asimismo la fractura de codo, que comprende las tres articulaciones que presenta esta estructura, se clasifican según la localización, trazo de fractura y el grado de desplazamiento (MINSAL, 2012).

La fractura de cadera (Figura 4) es una de las que produce mayores problemas de salud pública, se presenta principalmente en adultos mayores y en menor medida en jóvenes y niños, su incidencia ha ido aumentando con el paso de los años y ocasiona gran incapacidad y alta mortalidad. Esta fractura se presenta en mayor medida en la región del cuello y los trocánteres del

fémur, aparecen en una edad media de 80 años en hombres y 75 años en mujeres siendo estas últimas las más afectadas por este tipo de traumatismo (MINSAL, 2012).

Figura 4. Anatomía de la Cadera



Nota: Netter (2011).

Osteoporosis

La osteoporosis se considera la enfermedad metabólica más frecuente. Cuya definición se establece como una enfermedad esquelética sistémica silente, la cual es caracterizada por una masa ósea disminuida y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. Por lo tanto, trae consigo un aumento en la fragilidad de los huesos y ser más susceptible a fracturas. La osteoporosis es una enfermedad que se puede prevenir y ser tratada antes de que ocurra una fractura importante. De igual manera, si la fractura ya ocurrió, se puede disminuir el riesgo de fracturas futuras (Pérez y Maroto, 2015).

Asimismo, esta patología no suele dar ningún síntoma hasta que se producen las fracturas. Estas fracturas, producen dolor, disminución de la estatura y deformidades en la columna. Ya que afecta la masa ósea, la cual es la cantidad de hueso que presenta una persona en su esqueleto y depende de muchos factores. Así, en condiciones normales, una persona alcanza a los 30-35 años

una cantidad máxima de masa ósea y partir de ese momento, existe una pérdida natural de masa (Sociedad Española de Reumatología, 2017).

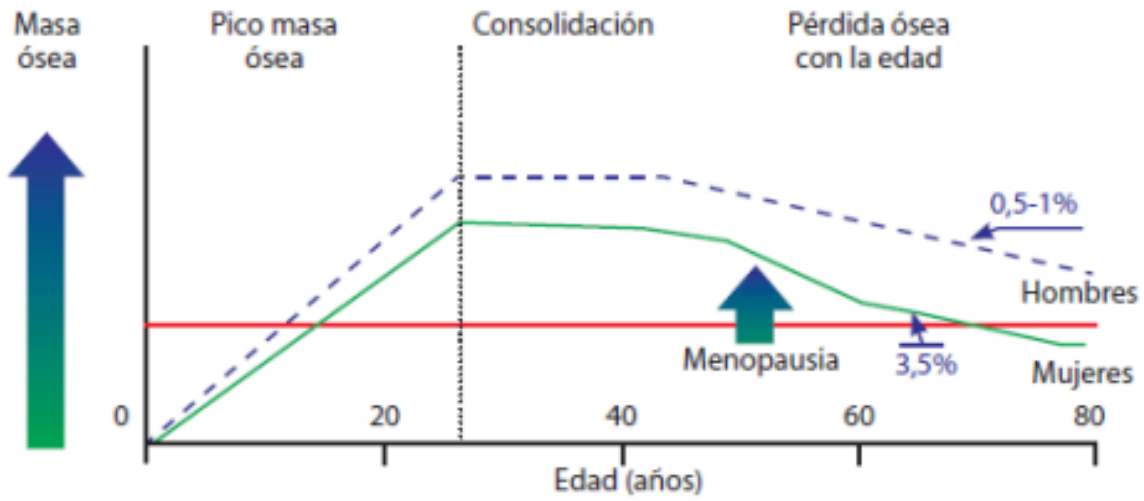
La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo y la propia geometría del hueso, entre otras que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea. En su conjunto, en la osteoporosis se produce un deterioro de la integridad estructural del hueso que favorece la fragilidad esquelética y produce un incremento del riesgo de fracturas (fx). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa basada en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca. Así, se estableció como valores normales de DMO a aquellos superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (Díaz, 2018, p. 2).

Actualmente, se describe a la osteoporosis como un trastorno esquelético que es caracterizado por un compromiso en la fortaleza de los huesos de quien la padece y con una predisposición que aumenta con el tiempo para que se produzcan caídas y una posterior fractura que aumenta la morbimortalidad. Por ende, la fortaleza ósea del paciente que padece osteoporosis refleja la integración de dos factores principales que son la densidad y la calidad ósea (Altamar *et al*., 2018).

Esta patología suele ser el resultado de tres situaciones, primeramente, un pico de masa ósea que no sea disminuido, un exceso de resorción ósea, la cual causa pérdida de masa ósea o daño estructural o una formación no apta el hueso debido a la resorción ósea. (Figura 5) En efecto, el pico de masa ósea corresponde a una densidad de masa ósea (DMO) lograda en la tercera década de vida y predice cómo será la DMO más adelante. De igual manera, se deben tomar en cuenta otros factores como el grupo étnico, tamaño corporal y de hueso (Molina y González, 2010).

La Densidad Mineral Ósea (DMO) es conocida como la cantidad te tejido óseo expresada en gramos de mineral por área de superficie (g/cm2) o volumen (g/cm3). La misma va desarrollándose progresivamente durante la infancia y la juventud hasta alcanzar un pico máximo de masa ósea aproximadamente en tercera década de la vida. Este factor es determinante en la DMO de etapas posteriores de la vida ya que, a partir de este momento, y teniendo en cuenta la tasa de pérdida de masa ósea, empieza a declinar su cantidad gradualmente (Elizaga, 2018).

Figura 5. Cambios en la Masa Ósea a lo Largo de la Vida



Nota: Elizaga (2018).

Clasificación de la osteoporosis

Osteoporosis primaria o involutiva.

Es el grupo de osteoporosis más frecuente, como su nombre indica, se produce con el transcurso de los años, especialmente en la mujer después de la menopausia, entre los 50 y 75 años. Es llamada también osteoporosis posmenopáusica o tipo I y tanto en la mujer como en el varón en edades más avanzadas, por encima de los 70 años la cual es osteoporosis senil o tipo II (Tabla 1). Cabe destacar, sin embargo, que esta división en tipos I y II de la osteoporosis involutiva, aunque útil en la práctica clínica, no se corresponde con dos procesos completamente independientes. Ya que muestra momentos distintos de un mismo proceso que evoluciona a lo largo de años (Bastida, Palacios, Carbonell y Valdés, 2011).

Osteoporosis postmenopáusica o tipo I.

Es la que se produce en la mujer como consecuencia del cese de la función ovárica. Por ende, la pérdida ósea se acelera y afecta especialmente al hueso trabecular, siendo características las fracturas vertebrales y las de la extremidad distal del antebrazo. La misma representa en la actualidad un problema de salud en el conjunto de los países desarrollados, afectando de manera especial a la mujer tras el período menopáusico en un 80% de casos. Un apropiado manejo clínico del cuadro constituirá la herramienta esencial para alcanzar un óptimo seguimiento y abordaje de

la enfermedad. Son numerosas las terapias a seguir como parte del esquema terapéutico de la enfermedad, sin embargo, el éxito de ésta está basado en un diagnóstico precoz (Aguilar *et al*., 2009).

La osteoporosis posmenopáusica se considera la cuarta causa de morbimortalidad en la mujer mayor de 65 años. Es trascendental en la actualidad conocer los nuevos conceptos relacionados con la patogénesis de esta enfermedad, así como la aplicación de este conocimiento en la prevención de esta patología y de sus principales consecuencias: las fracturas por fragilidad. Hoy se sabe que en el proceso de remodelado del hueso intervienen varios procesos inmunológicos, endocrinológicos, tanto locales como sistémicos, que interactúan entre sí. El conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG ha sido uno de los mayores avances recientes de la fisiopatología de la osteoporosis (Rueda y Palacios, 2010).

Osteoporosis senil o tipo II

Este segundo tipo de osteoporosis, conocida como osteoporosis senil, afecta fundamentalmente al hueso cortical induciendo tanto a mujeres como a hombres ancianos a sufrir fracturas de cadera principalmente. Aunque el modelo unitario para la osteoporosis mantiene que la deficiencia estrogénica tiene un papel especial en la fisiopatología de ambos tipos de osteoporosis. Se debe tomar en cuenta, importancia a los mecanismos que subyacen la osteoporosis senil, el resultado de cambios producidos tanto en la celularidad del hueso como en las respuestas a factores hormonales y nutricionales (Bouzon y Duque, 2011).

Osteoporosis secundaria

Es aquella que es causada por patologías o medicaciones, distintas a la pérdida ósea explicable por la etapa postmenopáusica o envejecimiento (Tabla 2). Las patologías que pueden condicionar la pérdida de masa ósea son muy variadas desde endocrinológicas, digestivas, genéticas, hematológicas, reumáticas, farmacológicas y un amplio grupo misceláneo. La prevalencia de casos de osteoporosis secundaria es muy variable, en dependencia de la edad, sexo, etnia. Además, no siempre hay una causa aislada, como origen de muchos casos de osteoporosis, sino que es relativamente frecuente que nos encontremos ante un conjunto de razones que la producen (Lafita, Pineda, Fuentes y Martínez, 2008).

Se presenta en más del 50% de las mujeres premenopáusicas y el 30% de las postmenopáusicas y en los hombres entre el 30 al 60% especialmente en adultos jóvenes. La presencia de fracturas por fragilidad con densitometría ósea (DO) baja en estas poblaciones deben hacer sospechar su diagnóstico. Es fundamental una vez hecho el diagnóstico de OP realizar una anamnesis detallada, examen físico y análisis de laboratorio básico (Oviedo, 2013).

Tabla 1. Características Diferenciales de los Dos Tipos de Osteoporosis Involutiva.

	Tipo I (Posmenopáusica)	Tipo II (senil)
Edad (años)	50-75	> 70
Sexo (M/V)	6/1	2/1
Hueso afectado	Trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad de pérdida	Acelerada	No acelerada
Fracturas	Vértebras (aplastamientos) Distal antebrazo Vértebras (cuñas)	Cadera Húmero
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Causa	Déficit de estrógenos	Envejecimiento

Nota: Oviedo (2013).

Tabla 2. Causas de la Osteoporosis Secundaria

Endocrinas	
Hipogonadismo	Amenorrea premenopáusica
Hiperparatiroidismo	Menopausia precoz
Hipertiroidismo	Diabetes Mellitus
Hipovitaminosis D	S. Addison
Síndrome de Cushing	
Reumatológicas	
Artritis reumatoide	Lupus sistémico diseminado
Espondilitis anquilosante	
Gastrointestinales	

Enfermedad celíaca	Cirugía bariátrica
Insuficiencia hepática	Gastrectomía
Malabsorción	Insuficiencia pancreática
Hematológicas	
Mieloma múltiple	Mastocitosis
Leucemia	
Renales	
Insuficiencia renal crónica	Hipercalciuria idiopática
Acidosis tubular	
Otras	
Trasplante de órganos	HIV
Consumo de alcohol	Hemocromatosis
Sarcoidosis	Plejias

Nota: Oviedo (2013).

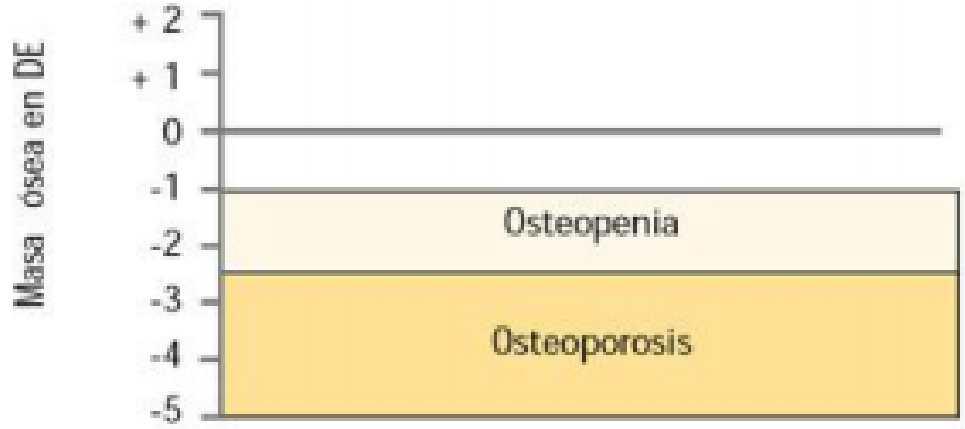
Osteopenia

La osteopenia se trata de un escalón previo a la osteoporosis (Figura 6). Es una enfermedad "silenciosa", que se insta sin producir síntomas y pueden avanzar hasta niveles de riesgo si no se trata a tiempo. La osteopenia consiste en una disminución de la masa ósea relativamente leve, que en algunos casos es el camino hacia la osteoporosis (Figura 7). Concretamente significa "menos hueso". La osteopenia es más habitual que la osteoporosis, aunque menos conocida. Según la Organización Mundial de la Salud, en osteopenia, la densidad mineral ósea se encuentra entre -1 y -2,5 desviaciones estándar, mientras que para la osteoporosis se sitúa por debajo de -2,5 desviaciones estándar (Tabla 3) (Bolaños, 2018).

Causas de la Osteopenia

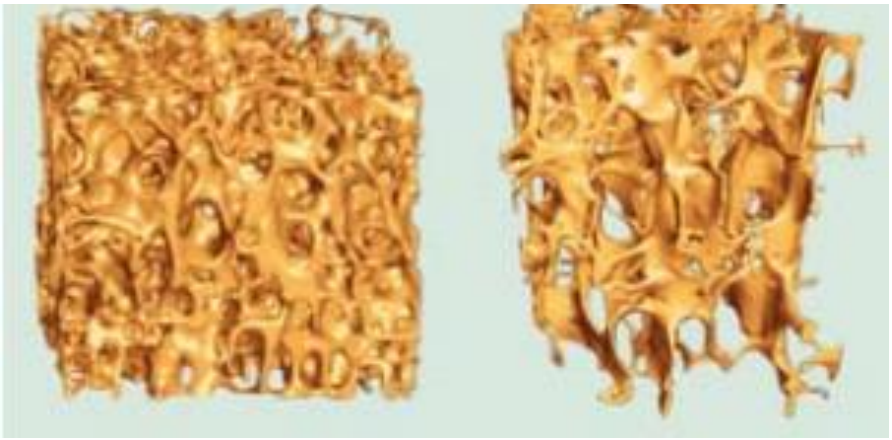
Existen causas primarias, de origen genético, como la osteogénesis imperfecta **y** causas secundarias, como trastornos de la alimentación, infección por VIH y algunos tratamientos como quimioterapia, glucocorticoides y algunos antiepilépticos que aceleran el metabolismo de la vitamina D. También, eficiencias en los componentes del hueso como minerales, aminoácidos y defectos de glicoproteínas, colágeno o glucosaminoglicanos necesarios para la formación del hueso. Además, de efectos tóxico de metabolitos acumulados que pueden interferir en la osteogénesis (Antón, 2016).

Figura 6.Representación Gráfica de los Conceptos de Osteopenia y Osteoporosis según los Criterios de la OMS



Nota: Bolaños (2018).

Figura 7. Visualización de Hueso Sano y Hueso Osteoporótico



Nota: Molina y González (2010).

Tabla 3. Definición de Osteoporosis Basada en la Densidad Ósea Mineralizada según OMS

Clasificación	*BMD*	*T-score*
Normal	1 DS dentro de la definida para la población de referencia en jóvenes y adultos	T-score 1,0 o mayor
Baja masa ósea (osteopenia)	Entre 1,0 y 2,5 debajo de la población de adultos jóvenes de referencia	T-score entre -1,0 y -2,5
Osteoporosis	2,5 DS o más debajo de la población adulta joven de referencia	T-score de -2,5 o menor
Osteoporosis severa o establecida	2,5 DS o más debajo de la población adulta joven de referencia	T-score igual o menor a -2,5 con una o más fracturas

Nota: Pérez y Maroto (2015).

Fisiología del calcio

El calcio se absorbe en todos los segmentos del intestino delgado, principalmente, en el duodeno. Los adultos absorben aproximadamente el 30% del calcio ingerido, mediante transporte activo cuando la concentración luminal de iones de calcio es baja y por transporte pasivo, cuando está elevada. El mecanismo de transporte activo está controlado por acción de la 1,25-dihidroxivitamina D, el transporte pasivo, no es saturable, es independiente de la vitamina D y se lleva a cabo en todo el intestino delgado. Además, el calcio absorbido entra a formar parte del pool circulante extracelular, de allí es captado por todos los tejidos, principalmente por el hueso. El calcio sérico total está formado por tres fracciones: calcio ionizado, complejos con aniones de fosfato y citrato y la fracción unida a proteínas, especialmente a la albúmina (Barrera, Lancheros y Vargas, 2012).

Funciones del calcio

El calcio desempeña una serie de importantes funciones en el organismo, por tanto, está completamente justificada la existencia de un complejo y preciso sistema de regulación tanto en el medio extracelular como en el medio intracelular. Además del papel fundamental en la formación y mantenimiento de los huesos y los dientes, es esencial en numerosos procesos metabólicos. Cuenta con funciones como: la transmisión del impulso nervioso, excitabilidad neuronal y formación de neurotransmisores, mantenimiento del tono del músculo esquelético y contracción del músculo liso. Además, de participar en procesos de coagulación sanguínea, iniciando la formación de un coágulo sanguíneo y regulación de los mecanismos de transporte en las membranas celulares e intracelulares (Arana *et al.*, 2011).

Ingestas recomendadas de calcio

Las ingestas recomendadas de calcio se relacionan con factores como la edad, debido a las diferentes necesidades de este mineral en distintas etapas de la vida. Así, en etapas de crecimiento activo como primeros años de vida. Las demandas son mayores para atender al crecimiento en longitud de los huesos largos en la pubertad. Seguidamente, sobre todo en mujeres tras la menopausia, la mayor pérdida ósea de calcio acrecienta los requerimientos para mantener una densidad ósea adecuada que evite la mayor incidencia de fracturas óseas de estrés, más habituales en esta etapa (Martínez, 2016).

Las necesidades de calcio varían en las distintas etapas de la vida (Tabla 4). Durante los primeros meses de vida con lactancia materna, la absorción de calcio es del 55-60%. Cuando hay un bajo peso al nacer las necesidades de este micronutriente aumentan. En la adolescencia se produce un aumento de los requerimientos de calcio, y sin embargo suele haber una ingesta baja de calcio, lo que interfiere en la obtención de pico óptimo de masa ósea. Durante la gestación y la lactancia, de nuevo se produce un aumento de las necesidades, y tener cubierto este requerimiento va a influir en la salud ósea de la madre y del neonato, así como en el contenido en calcio de la leche materna. En la menopausia, se produce pérdida de hueso, junto al incremento de eliminación de calcio por orina y un aumento de la resorción ósea (Bolaños, 2018).

Tabla 4.Requerimientos de Calcio Diario según Edad

Grupo de edad	Calcio (mg/día)	Vitamina D (UI)
0 a 6 meses	200	400
6 a 12 meses	260	400
1 a 3 años	700	600
4 a 8 años	1.000	600
9 a 13	1.300	600
14 a 18 años	1.300	600
19 a 30 años	1.000	600
31 a 50 años	1.000	600
51 a 70 años hombres	1.000	600
51 a 70 años mujeres	1.200	600
Más de 70 años	1.200	800
14 a 18 años embarazadas/ amamantando	1.300	600
19 a 50 años embarazadas/ amamantando	1.000	600

Nota: Cabezón, Fuentealba y Weitz (2017).

Alimentos ricos en calcio

Alimentos tales como leche y derivados lácteos son de la mayor fuente de calcio para la mayoría de las personas. La leche y derivados aportan el 65-72% del calcio de la dieta. Es significativo destacar que hay poca diferencia en el contenido del calcio de la leche entera y semidesnatada. Asimismo, como las verduras también contienen calcio, aunque se necesita ingerir grandes cantidades para conseguir el aporte alcanzado por la leche y derivados lácteos. Así, verduras como el brócoli tienen una biodisponibilidad de calcio elevada. Otros alimentos ricos en calcio son los pescados que se comen con espinas, como las sardinas y algunos frutos secos como

almendras y legumbres como los garbanzos, sin embargo, hay una serie de alimentos que no permiten la adecuada absorción de calcio (Tabla 5) (Arana *et al*., 2011).

Tabla 5. Alimentos y Nutrientes que Interfieren en la Absorción de Calcio

Cuadro III. Alimentos y nutrientes que interfieren en la absorción de calcio.

Alimento/nutriente	Efecto en el hueso
Exceso de vitamina A	Es estimulante de los osteoclastos mientras que inhibe la acción de los osteoblastos, aumentando el remodelado óseo y disminuyendo la densidad mineral ósea
Exceso de sal	Aumenta la excreción de calcio a través de la orina
Dieta hiperproteica	Se produce una acidosis metabólica provocando pérdida de masa ósea y aumento de filtración de calcio por riñón
Alcohol	Además de aumentar el riesgo de caídas se relaciona con baja densidad mineral ósea
Xantinas (café, té, cacao, bebidas gaseosas y energizantes)	Promueven la excreción de calcio
Fitatos (salvado de trigo, granos de cereales integrales, garbanzos, lentejas y oleaginosas)	No se metabolizan adecuadamente en el organismo, por lo cual se unen al calcio y forman sales que resultan insolubles
Oxalatos (espinaca, acelga, berenjena y remolacha)	Aumentan la excreción de calcio en heces y al ser parcialmente eliminados interfieren con su correcta absorción

Nota: Bover (2015).

Epidemiología de la osteoporosis

Se estima que la osteoporosis afecta a 200 millones de personas en el mundo. En países desarrollados como Japón, Estados Unidos y en Europa se encuentran 75 millones de estos pacientes. En el año 2000 se estimaron 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas, de las cuales 1,6 millones afectaron a la cadera, 1,7 millones al antebrazo y 1,4 millones fueron fracturas vertebrales clínicamente detectadas. El 51% de estas fracturas ocurrieron en los Estados Unidos y en Europa. En este último continente la discapacidad secundaria por osteoporosis es mayor que la causada por cáncer a excepción del cáncer de pulmón y es comparable o mayor que la pérdida por otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, asma y enfermedad del corazón secundaria a hipertensión arterial (Chico *et al*., 2013).

En 2004 se informaron un total de 2.015 fracturas de cadera en Costa Rica. De estas fracturas, 1.492 se registraron entre la población adulta de más de 60 años. La misma evaluó distintos centros donde se realizan densitometrías del país, donde de las 5.580 densitometrías óseas

analizadas (97% de mujeres y 3% de hombres), los investigadores hallaron resultados anormales en 3.528 (63%) pacientes. El 64,5% eran osteopénicos y el 35,5% eran osteoporóticos futuras (Pérez y Maroto, 2015, p. 754).

Las fracturas (fx), constituyen la complicación clínica de la osteoporosis. El riesgo de sufrir una fx a partir de los 50 años oscila en las mujeres entre el 39-53%, y entre el 13-22% en los varones, dependiendo del país donde se haya realizado el estudio. Las fx vertebrales son las más comunes en los enfermos con osteoporosis. Se calcula que a lo largo de la vida cerca de un 25 por ciento de las mujeres con más de 50 años sufrirá una o más fx vertebrales osteoporóticas. Estas fx pueden ser asintomáticas, diagnosticándose entonces de forma accidental al realizarse una radiografía de tórax, o también producir dolor u otras complicaciones. Algunos de estos pacientes desarrollan, tras el episodio inicial, dolor crónico que empeora con la bipedestación prolongada y mejora con el decúbito (Díaz, 2018, p.3).

En México se estima que 70% de las mujeres de 50 años o mayores tienen masa ósea baja (50% con osteopenia y 20% con osteoporosis), este porcentaje, proyectado a la población del año 2025, resultaría en 9,189,991 mujeres con masa ósea baja. Se ha reportado que la incidencia de fracturas de cadera es de 169 por cada 100,000 mujeres al año. Esto sugiere que el riesgo de fracturas de cadera en mujeres mexicanas de 50 años o mayores será de 8.5% por el resto de su vida. La prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas (detectadas radiográficamente) es de 19.2% (Cisneros *et al*., 2015, p. 599).

Fisiopatología de la osteoporosis

El hueso se forma y se reabsorbe en forma continua. Normalmente, la formación y resorción óseas están equilibradas. Los osteoblastos (células que forman la matriz orgánica del hueso y su mineralización) y los osteoclastos (células que resorben el hueso) son regulados por la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina, los estrógenos, la vitamina D, diversas citoquinas y otros factores locales como las prostaglandinas. El pico de masa ósea en hombres y mujeres se produce alrededor de los 30 años. Las personas de etnia negra alcanzan una masa ósea máxima que los de raza blanca y los asiáticos, mientras que los latinos tienen valores intermedios. Los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres. Una vez alcanzado un pico, la masa ósea se mantiene estable durante 10 años, durante los cuales la formación ósea es similar a la resorción ósea (Bolster, 2018, párr. 2).

Luego, comienza a haber una pérdida ósea de 0,3 a 0,5% por año. A partir de la menopausia, esta pérdida se acelera en las mujeres a un 3 a 5% por año durante 5 a 7 años y luego disminuye la velocidad de pérdida ósea. La pérdida de hueso osteoporótica afecta al hueso cortical y trabecular (esponjoso). El grosor cortical y el número y tamaño de las trabéculas disminuye, lo que aumenta la porosidad. Las trabéculas pueden romperse o estar ausentes. La pérdida de hueso trabecular es más rápida que la de hueso cortical, debido a que el hueso trabecular es más poroso y tiene mayor recambio. Sin embargo, la pérdida de ambos tipos contribuye a la fragilidad esquelética (Bolster, 2018, párr. 3).

Osteoclastogénesis

La osteoclastogénesis, es un proceso que tiene variadas etapas que involucra la formación de osteoclastos activados a partir de macrófagos de la médula ósea. La progresión de cada etapa esta por un conjunto de factores de transcripción y reguladores de genes, que están regulados genética. Eso se da, tanto a nivel de transcripción como de postranscripción. Los eventos que regulan la transcripción tienen efectos sobre la formación y activación de los osteoclastos. de esta manera, están implicados en numerosos trastornos que incluyen osteoporosis, osteopetrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota y metástasis óseas. (Sharma, Mittal, Majahan y Gohil, 2020).

Asimismo, se conoce como proceso de maduración de un osteoclasto a partir de células precursoras monocito-macrófago ocurre en la superficie ósea, o muy cerca de ella. se demostró en estudios que el contacto cercano entre células estromales y los progenitores en médula o bazo era esencial para la osteoclastogénesis, proponiendo que factores derivados del estroma estimulaban este proceso. En la actualidad se conoce que este sistema permitió la producción de dos factores hematopoyéticos que son necesarios y suficientes para la osteoclastogénesis: el CSF-1 y la citoquina relacionada con el factor de necrosis tumoral (TNF) denominada RANKL, la cual activa un receptor en la membrana de la célula precursora llamada RANK (Mikán y Oliveros, 2007).

Marcadores de osteoclastogénesis

Se debe destacar principalmente el sistema RANK/RANKL/OPG, el cual desempeña un papel principal en la regulación de la osteoclastogénesis actuando sus componentes como moduladores de la diferenciación de los precursores en osteoclastos multinucleados. Así como la activación y supervivencia, de los mismos. Sin embargo, la cuantificación de RANKL y OPG sigue

siendo un desafío ya que sus niveles circulantes son muy bajos y es poco probable que reflejen adecuadamente el microambiente óseo (Elizaga, 2018).

Por ende, las limitaciones explican datos contradictorios sobre la asociación de OPG y RANKL con la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas. Por tanto, son necesarios rigurosos ensayos, así como la identificación de las fuentes de variabilidad de dichos marcadores antes. Por ende, el conocimiento del sistema OPG/RANK/RANKL ha ayudado al desarrollo de nuevas terapias antirresortivas como el Denosumab (Chapurlat y Confavreux, 2016).

Sistema RANK/RANKL/OPG

El descubrimiento del sistema RANKL-RANK-OPG para ajustar la reabsorción ósea ha permitido hacer avances significativos en el estudio de la regulación del modelamiento y remodelamiento óseo. Este sistema de señalización es importante para la homeostasis esquelética. La OPG actúa como un receptor que compite con el RANKL para enlazar a su receptor RANK, de esta manera, la OPG actúa como inhibidor del RANKL endógeno. El RANKL y la OPG regulan la activación de la señal RANK, la cual inicia la diferenciación y activación de osteoclastos. Así, la mayoría de los factores que incitan la expresión de RANKL por osteoblastos también regulan la expresión de la OPG. En general, cuando la expresión de RANKL está sobre regulada y la expresión de OPG no es inducida en el mismo grado (Aranza *et al*., 2014).

Entre los agentes proresortivos que estimulan la expresión de RANKL están la PTH, IL-1, IL-6, TNF-α, glucocorticoides y vitamina D. También estas moléculas inhiben la resorción ósea originando la síntesis de OPG por los osteoblastos, como los estrógenos, calcitonina, el TGF-β y las IL-4 e IL-13. Se debe tener en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas y otros factores. Así, la llamada Teoría de la convergencia considera que el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo (Elizaga, 2018).

El estar al tanto de los mecanismos de la vía de señalización del RANK/RANKL/OPG nos permite entender de mejor manera la osteoporosis y alcanzar un conocimiento. Por ende, nos aproxima a una solución integral de las enfermedades metabólicas o degenerativas

osteomusculares. Entre ellas se encuentran hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo, la hipercalcemia relacionada a enfermedad oncológica. De igual manera, la osteopetrosis, la enfermedad periodontal, la artritis reumatoidea, la enfermedad de Paget, e incluso problemas quirúrgicos como la osteólisis periprotésica (Tabla 6) (Mikán y Oliveros, 2007).

Tabla 6.Enfermedades Mediadas por el Sistema RANK/RANKL/OPG

1. Trastornos metabólicos óseos a) Osteoporosis postmenopausica b) Osteoporosis corticoidea c) Hiperparatiroidismo d) Enfermedad de Paget (no familiar)
2. Enfermedades malignas a) Mieloma múltiple b) Metastasis oseas osteoliticas - Cancer de mama - Cancer de próstata - Neuroblastoma - Carcinoma de celulas escamosas de pulmon c) Hipercalcemia tumoral (PTH rp)
3. Enfermedades metabólicas oseas hereditarias a) Enfermedad de Paget familiar b) Hiperfosfatasia

Nota: Martín, Rosas y Santos (2010).

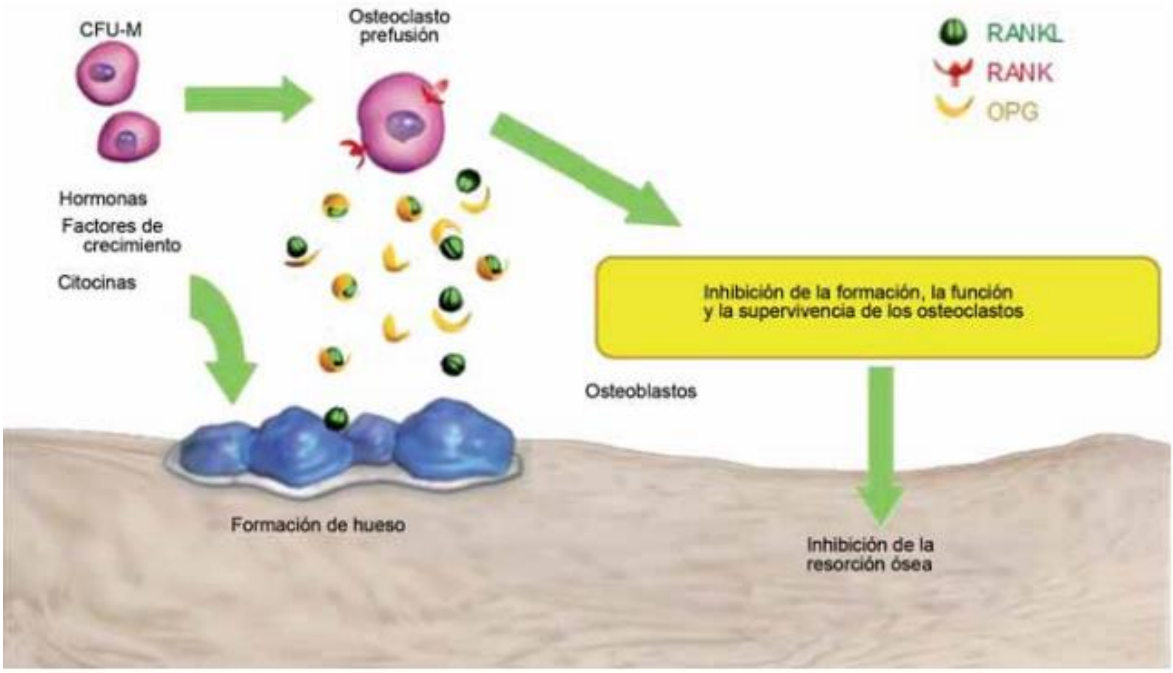
Regulación del sistema RANK/RANKL/OPG

La regulación de la densidad mineral ósea y homeostasis cálcica por el sistema RANKL/ RANK/ OPG, está influenciado por hormonas, citoquinas y mediadores humorales (Figura 8). Se ha demostrado su acción al aumentar la expresión del m ARN del ligando RANK en los osteoblastos. Sin embargo, otras como las citocinas proresortivas (IL-1, Il-6 y TNF alfa), han demostrado que al unirse a sus receptores en los osteoclastos tienen un efecto en la activación de la señal intracelular (TRAF 6) similar a la desencadenada con la activación del RANK. También, factores calciotropos como TNF alfa, IL-1beta, vitamina D3 y péptido relacionada a parathormona. Asimismo, estos factores necesitan un correcto funcionamiento del sistema RANKL / RANK que

se ha demostrado por la ausencia de resorción ósea en aquellos modelos murinos deficitarios en RANK (Martín, Rosas y Santos, 2010).

Al activarse los linfocitos T, se produce un aumento de la osteoclastogénesis y resorción ósea por la liberación de ligando RANKL, manifestando la pérdida de masa ósea que se produce en enfermedades inflamatorias crónicas. Por último, cabe destacar la acción de distintos factores humorales, como los estrógenos que actúan disminuyendo el número de osteoclastos y sobre los osteoblastos aumentando la producción de osteoprotegerina. Lo que provoca la inhibición de la activación de ligando RANKL (Doménech, 2010).

Figura 8. Regulación de la Osteoclastogénesis por el Sistema RANK/RANKL/OPG



Nota: Neyro, Cancelo y Palacios (2013).

Remodelado Óseo

Es importante que se realice una adecuada comprensión de los procesos de control intracelular que realizan la regulación de la remodelación ósea siendo este un proceso de acoplamiento estricto de reabsorción y formación de hueso (Tabla 7). Eso con el fin, de que es esencial para la planificación apropiada de la terapia contra la osteoporosis y que este es un proceso

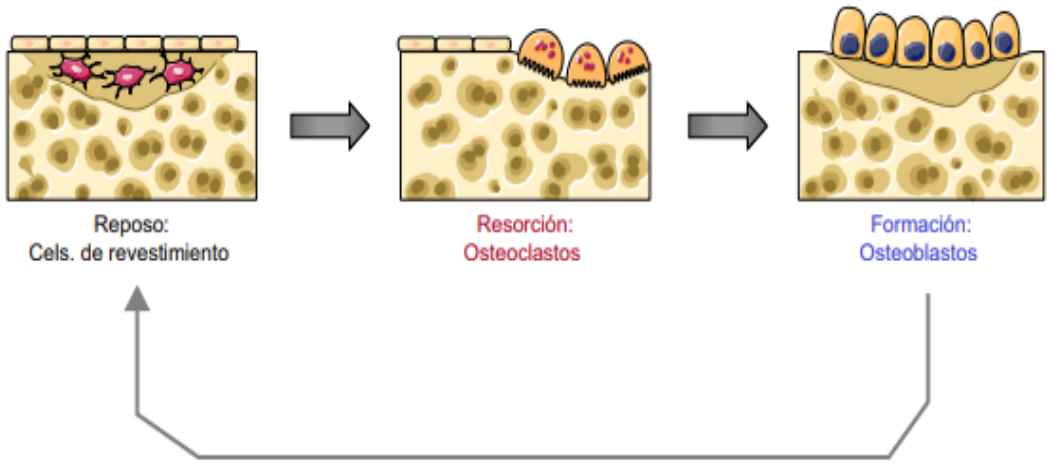
necesario para la extracción del hueso dañado y obsoleto (Posada, Aguirre, García, Lodoño y Valle, 2015).

La fragilidad ósea puede darse por un fallo a la hora de la formación de hueso, o hasta un aumento excesivo de la resorción ósea. Así, se define al remodelado óseo como un mecanismo fisiológico donde el hueso adulto está en constante remodelación. Esto se realiza por medio de la activación de las unidades básicas multicelulares (UBMs). Por lo tanto, esa activación permite la reparación de fisuras causadas por fatiga y que la estructura y funcionalidad del hueso se mantenga intacta. Los UBMs constituyen morfológica y funcionalmente el tejido óseo (Neyro, Cano y Palacios, 2011).

Así, se puede describir que el remodelado óseo es un acoplamiento estricto entre reabsorción y formación. Esto sucede durante toda la vida, lo que es necesario para la extracción de hueso obsoleto. El proceso inicia con una resorción por los osteoclastos y una nueva formación de hueso dada por los osteoblastos (Figura 9). También, se han desarrollado medicamentos distintos a los que ya se encuentran en el mercado que inhiben la resorción sin reducir la formación de hueso (Posada, Aguirre, García, Lodoño y Valle, 2016).

Muchas citoquinas están implicadas en la regulación del remodelado óseo, actualmente se conoce que el hueso cuenta con células que pueden producir desde prostaglandinas hasta factores de crecimiento. De esta manera, dichas sustancias sintetizadas, principalmente, por células óseas actúan tanto de forma autocrina o paracrina para modular el remodelado óseo. Hay que destacar que las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas encargados de la respuesta inmunológica y los factores de crecimiento polipéptidos de origen óseo que incrementan la acción resortiva o estimulación la formación de hueso (Neyro, Cano y Palacios, 2011).

Figura 9. Esquema del Remodelado Óseo



Nota: Riancho y Delgado (2011).

La remodelación ósea puede dividirse en cuatro etapas principales donde se toman en cuenta las tres células óseas

Fase de activación del remodelado óseo.

Es la primera etapa de la remodelación ósea, implica la detección de una señal iniciadora. Esta señal es el resultado de tensión mecánica directa sobre el hueso por fracturas, la ausencia de oxígeno generada al inmovilizar extremidades, por acción hormonal sobre las células óseas, o el uso prolongado de glucocorticoides principalmente (Raggatt y Partridge, 2010). Independiente del origen del estímulo provocado, el resultado es la apoptosis de osteocitos y un aumento en la osteoclastogénesis (Bonewald, 2013).

Fase de resorción del remodelado óseo.

Para dar respuesta a las señales generadas por osteocitos, principales células óseas del cuerpo o a las señales de activación hormonal. Los osteoblastos producen cantidades necesarias de la proteína de monocitos-1 (MCP-1) para el reclutamiento de las células precursoras de osteoclastos a la zona de resorción. Esto con el fin de que se fusionen entre sí para la posterior formación de las células óseas llamadas osteoclastos (Hadjidakis y Androulakis, 2006).

Los osteoclastos ya maduros secretan metaloproteinasas (MMP) de matriz, principalmente la MMP-9, para que se degrade la matriz mineralizada y así exponer los sitios de adhesión. Así se da el acople mediante las Integrinas $\alpha v\beta 3$, creando un microambiente aislado conocido como "zona

de sellado". En esta zona se secretan protones, iones cloruro y enzimas necesarias para degradar las porciones inorgánicas de la matriz ósea, originando las lagunas de resorción de Howship (Raggatt y Partridge, 2010). La matriz ósea orgánica sobrante es degradada por enzimas colagenasas especialmente por catepsina K, los productos de la resorción son descartados por endocitosis y transcitosis. Así, son liberados desde la membrana basolateral hacia el fluido extracelular fuera del sitio de resorción (Marino *et al*., 2014).

La vía de señalización OPG-RANK-RANKL es una de las rutas que controla la diferenciación y activación de los osteoclastos. El estímulo conjunto del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y de RANKL provoca la diferenciación de los precursores de osteoclastos a osteoclastos. Mientras RANKL también promueve la actividad de los osteoclastos y la osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo que compite contra RANK por su ligando, es decir RANKL, por lo tanto, su principal función es inhibir la osteoclastogénesis (Ross, 2013).

Así, Cuando se lleva a cabo la unión de RANKL con su receptor RANK, la proteína adaptadora TRAF6 es reclutada, el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) es activado y translocado al núcleo, donde aumenta la expresión de la proteína c-Fos, la cual interactúa con el factor nuclear de células-T activadas para desencadenar la transcripción de genes osteoclastogénicos (Rivadeneira y Mäkitie, 2016, p.16).

Fase de formación del remodelado óseo.

Una célula de linaje de origen desconocido se encarga de eliminar el colágeno remanente en las lagunas de Howship y de preparar la superficie ósea para que se dé la formación de hueso. Las células madre mesenquimales ya localizadas en las zonas de resorción, se diferencian a osteoblastos por medio de estímulo por las proteínas morfogénicas óseas (BMPs). Los osteoblastos secretan los componentes que crearán el tejido óseo nuevo. El colágeno tipo I es el principal componente orgánico del hueso y para su mineralización la hidroxiapatita es incorporada por los osteoblastos (Raggatt y Partridge, 2010).

Los procesos de mineralización no son conocidos completamente, se dice que inicia con la formación de vesículas que contienen iones Ca^{2+} y fosfato inorgánico (Pi), en el interior de los osteoblastos. Se necesita de enzimas como la fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (AP) y la fosfodiesterasa de nucleótido pirofosfatasa que incrementen la concentración de Pi circundante. Las moléculas de unión al calcio, como anexinas, fosfatidilserina y la sialoproteína ósea, atraen y

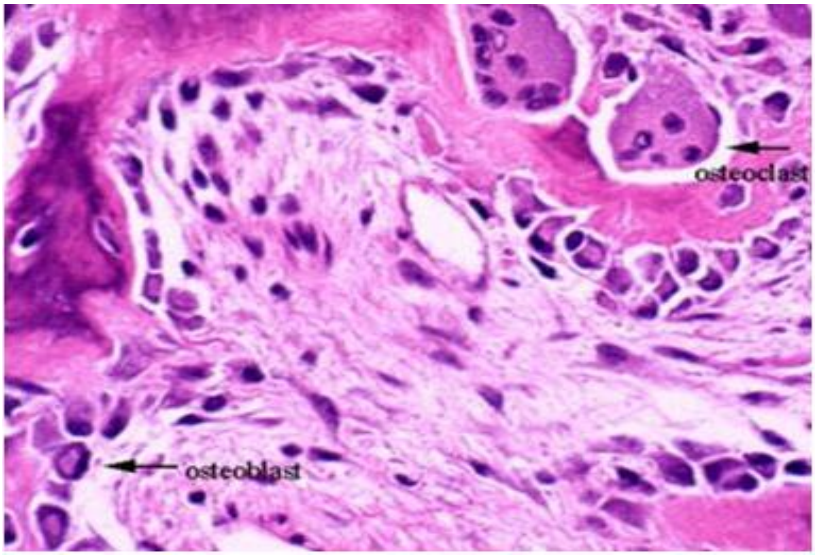
controlan la acumulación de los iones en las vesículas, antes de la formación de cristales de hidroxiapatita insolubles. Así, el pH intra vesicular se eleva, por medio de la anhidrasa carbónica para estabilizar los cristales de hidroxiapatita iniciales. Consecutivamente las vesículas son perforadas para liberar los cristales de hidroxiapatita, distribuirlos y depositarlos sobre las fibras de colágeno (An *et al*., 2016).

La naturaleza de la señal que regula la transición entre resorción y formación ósea no es del todo clara actualmente. (Figura 10). Sin embargo, existen algunos mecanismos como el reclutamiento de células osteoprogenitoras mediante la secreción de esfingosina 1-fosfato por medio de osteoclastos. También, se ha confirmado que esta molécula antes mencionada, ayuda en la supervivencia de osteoblastos maduros en el organismo (Pederson *et al*., 2010).

Fase de terminación del remodelado óseo.

Después del proceso de mineralización, los osteoblastos maduros experimentan muerte celular llamada apoptosis, se diferencian terminalmente a osteocitos o a células de revestimiento óseo. Se ha propuesto que el restablecimiento de los niveles basales de esclerostina por medio de los osteocitos, puede ser una de las señales que indican a los participantes de la remodelación que es tiempo de detenerse, pero este mecanismo es en gran medida desconocido. Así, cuando la cantidad de hueso formado es igual a la proporción de hueso reabsorbido, el ciclo de remodelación termina. El reposo en la superficie ósea se restablece y se mantiene hasta que sea necesario iniciarlo nuevamente (Raggatt y Partridge, 2010).

Figura 10. Remodelación Ósea con Osteoclastos que Reabsorben un Lado de una Trabécula Ósea y Osteoblastos que Depositan Hueso Nuevo en el Otro Lado



Nota: Bethel (2019).

Tabla 7. Factores Mecánicos y no Mecánicos Relacionados con el Proceso de Remodelación Ósea

Mecánicos	No mecánicos
• Fuerza de la gravedad	• Hormonas
• Peso del individuo	• Factores locales (autocrinos/paracrinos)
• Actividad física-sedentarismo	• Edad/sexo/genética
• Contractilidad muscular	• Dieta (calcio, vitaminas, minerales,...)
• Esfuerzo	• Ocupación laboral/ergonomía
• Ingravidez-reposo prolongado	• Algunas enfermedades (p. ej. artritis reumatoide)

Nota: Neyro, Cano y Palacios (2011).

Células del remodelado óseo

Osteógenas.

También son denominadas osteoprogenitoras. Son derivadas de células mesenquimatosas que tienen una potencialidad dependiente de la concentración de oxígeno existente en el microambiente que las rodea. Al mismo tiempo, se diferencian en osteógenas, si los niveles de oxígeno son elevados o en condrógenas. Sin embargo, si la concentración de oxígeno presente en el lugar que las rodea, disminuye notablemente (Montalvo, 2010).

Osteoblastos.

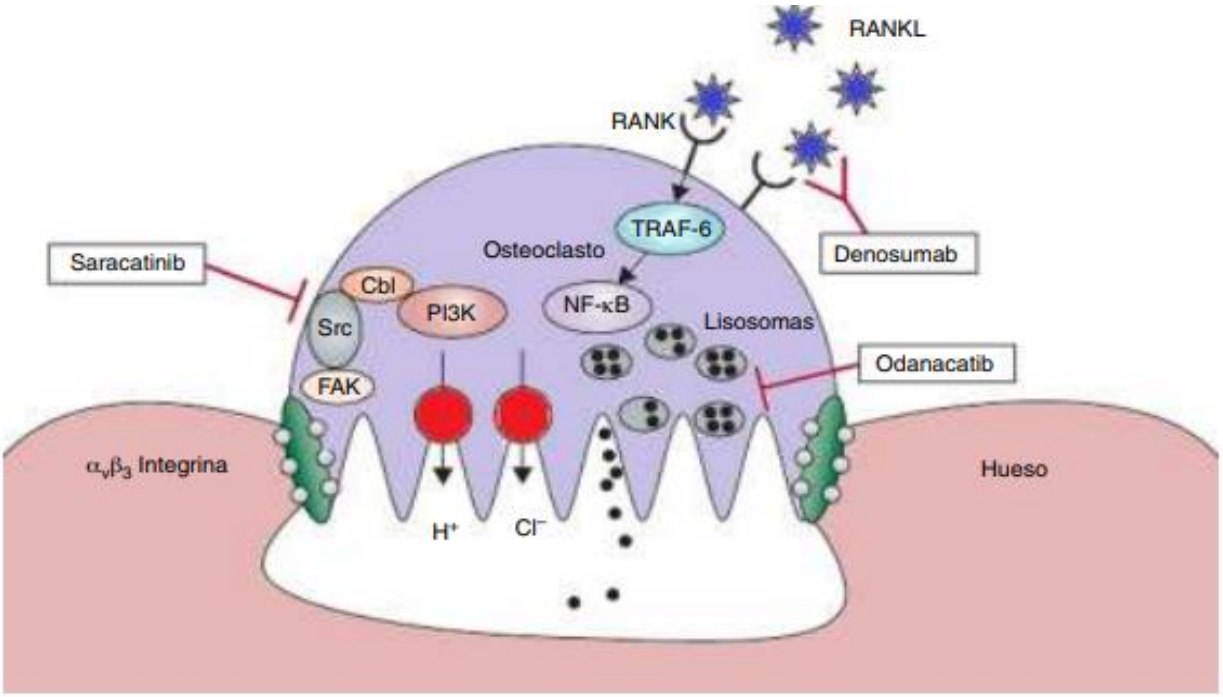
Los osteoblastos son células del tejido mesenquimal, son las responsables de producir los componentes de la matriz ósea y su mineralización. En el proceso de secreción de matriz, una cantidad de osteoblastos maduros quedan en la nueva matriz ósea y así se diferencian de los osteocitos. Los osteoblastos que permanecen en la superficie del hueso son llamadas células de revestimiento plano (Lerner, 2012). Asimismo, los osteoblastos regulan la diferenciación de osteoclastos paracrinamente, al incrementar o disminuir la secreción de citocinas. Tales como el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), el factor estimulante de colonias

de macrófago (M-CSF) y la osteoprotegerina (OPG). También se dice que puede regular distintos tejidos blandos (Marie y Cohen- Solal, 2017).

Osteoclastos.

Estas células óseas, cumplen la función de realizar la resorción ósea, en otras palabras, remueven la matriz mineralizada. Poseen características morfológicas que permiten que sean identificadas en laboratorios. Es decir, son células multinucleadas que expresan fosfatasa ácida tartrato resistente. Para que estas células pueden diferenciarse de células hematopoyéticas de linaje monocito/macrófago, necesitan el estímulo principalmente de RANKL (Figura 111) (Marino *et al*., 2014).

Figura 11. Blancos Terapéuticos en el Osteoclasto



Nota: Posada, Aguirre, García, Lodoño y Valle (2015).

Osteocitos.

Estas células es las más abundantes de los tres tipos de células óseas, están dentro de las lagunas del hueso que recién se forma. Por medio de estructuras dendríticas se extienden por

canículas, por los que forman una red de comunicación para permitir el intercambio de nutrientes (Stern *et al.*, 2012). Los osteocitos permiten la traducción de señales de mecánicas a bioquímicas. De igual manera, desempeñan un papel esencial en la regulación de la remodelación ósea. Secretan agentes que permiten modular la actividad de los osteoclastos y osteoblasto (Marie y Cohen-Solal, 2017).

Mecanismo óseo de interacción entre células

El proceso de resorción y formación ósea suceden ordenadamente en paquetes discretos llamados Unidad Metabólica o multicelular ósea. El proceso completo tarda en promedio 200 días, de los cuales el 25% inicial es resorción, y el 75% final es formación ósea. Por ende, según estudios, la formación ósea sucede 3 veces más lentamente, y esto es un factor susceptible de generar pérdida ósea por alto recambio con permanente resorción y formación disminuida y tardía (Sierra, 2014).

Las células de la línea osteoblástica no sólo son las responsables de la síntesis de matriz ósea nueva. Además, desempeñan un papel clave en la regulación de la osteoclastogénesis y, por tanto, en la resorción. Por ende, es evidente que el mantenimiento de la integridad del esqueleto requiere un acoplamiento adecuado entre osteoclastos y osteoblastos. La actuación de estas células debe ser coordinada, de manera que se activen en el mismo lugar y en una secuencia temporal correcta y, además, que lo hagan con eficiencia similar. Es decir que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos sea similar a la formada posteriormente por los osteoblastos. De lo contrario, la masa ósea no se estaría estable (Riancho y Delgado, 2011).

Los mecanismos responsables de estos acoplamientos no han sido totalmente aclarados. Sin embargo, se han identificado diferentes moléculas que pueden participar en el proceso y que representan interacciones complejas entre las líneas de la serie osteoblástica y los osteoclastos. De igual manera, existe evidencia de interacciones en sentido contrario, es decir, de mecanismos por los cuales los osteoclastos influyen en la actividad de los osteoblastos (Dallas y Bonewald, 2010).

Menopausia

La menopausia es conocida como un cese permanente del periodo menstrual en la mujer. Esta determinado por la disminución de la producción hormonal como consecuencia del agotamiento folicular ovárico. El mismo ocurre en una edad promedio de los 50 años, con límites

que ocurren entre los 42 y 56 años. Este evento de la vida está inserto en el climaterio, período que representa un proceso de adaptación y transición de etapa reproductiva a no reproductiva (Monsalve, Reyes, Parra y Chea, 2017).

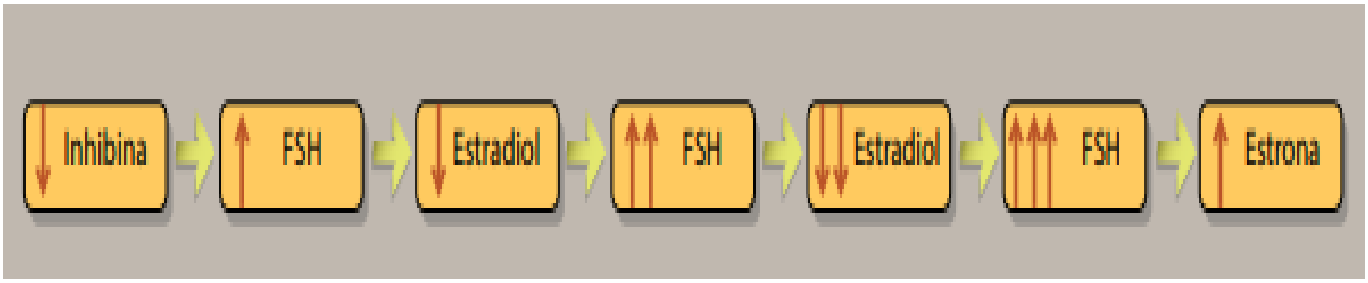
Durante el período de menopausia se producen una serie de cambios hormonales y metabólicos que elevan en alto porcentaje el riesgo de padecer enfermedades. Entre ellas se encuentren, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico (SM) y osteoporosis. También se da un aumento de incremento de la grasa visceral, la resistencia a la insulina (RI), el aumento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o cambios en su patrón, la elevación de los triglicéridos (TG) y una reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Para finalizar otros factores de carácter genético y asociados a estilos de vida como el tabaquismo acrecientan este riesgo (Soca, Rivas, Sarmiento, Mariño y Marrero, 2012).

Fisiología en la menopausia

Al principio de la menopausia se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que regula a la baja la síntesis de FSH niveles de estradiol normales. Los cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de la fase folicular dependiente de estrógenos y una disminución de ciclos. Los niveles séricos de FSH aumentan debido a la atresia de folículos ováricos y desciende la producción de estrógenos. Se da una retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo. Se libera más hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) para que la adenohipófisis reciba la señal de liberar más FSH. En una mujer en edad reproductiva el estrógeno predominante es el 17 beta estradiol y en la menopausia el predominante es la estrona (Figura 1) (Torres y Torres, 2018).

Nota: Torres y Torres (2018).

Figura 12. Diagrama de Flujo donde se Aprecia Cualitativamente la Transición de las Hormonas Involucradas en la Menopausia



Ciclo ovárico/ menstrual

El ciclo menstrual es un indicador sensible de la salud femenina que tiene una duración clásica de 28 días aproximadamente (Tabla 8). Sin embargo, en un 40% de las mujeres los ciclos son más largos o cortos y en un 15% son irregulares o variables. El ciclo menstrual es parte de la vida de la mujer aproximadamente a lo largo de 35 a 40 años. Un número elevado desde la menarca a la menopausia, relatan diversos síntomas físicos y emocionales. Están relacionados principalmente con etapas perimenstruales, que aislados o en forma conjunta constituyen el denominado Síndrome Premenstrual (SPM). Dado el impacto que la intensidad de estos síntomas puede tener en el desempeño de la mujer en el seno de la familia, las ocupaciones diarias y la vida social, es preciso la descripción, y la comprensión de los síntomas asociados al ciclo menstrual (Sanan, Páez, Correa y De Bortoli, 2011).

Tabla 8. Fases de Ciclo Menstrual

Órgano	Fase folicular	Fase lútea
Hipófisis	Pico de LH en el día 14 del ciclo	
Ovario	Maduración folicular y ovulación en el día 14	Formación de cuerpo lúteo y cuerpo albicans
Torrente sanguíneo	Aumento de la producción de estrógenos por estímulo de FSH	Aumento de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo por 14 días
Útero	Menstruación en el primer día y aumento de tamaño de las glándulas del endometrio	Siguen aumentando de tamaño y producción de líquido rico en nutrientes

Nota: Torres y Torres (2018).

Estrógenos

El estrógeno es una hormona producida por los ovarios, ayuda a proteger contra la pérdida ósea. En muchos casos es fundamental el reemplazo del estrógeno perdido después de la menopausia. Es decir, cuando los ovarios paran la mayoría de su producción de estrógeno. Debido a eso, disminuye la velocidad de pérdida ósea y aumenta la absorción y retención de calcio. Se debe tomar en cuenta, que la terapia con estrógeno conlleva riesgos, solo se recomienda para mujeres con alto riesgo de tener osteoporosis que puedan tener otras razones para tomarlo, como síntomas menopáusicos (ACOG, 2020).

Es conocido que en mujeres la pérdida de estrógenos tiene múltiples efectos. Primero, hay una disminución en la eficiencia de la absorción intestinal del calcio. Seguidamente, la deficiencia de estrógenos permite la reclusión de un mayor número de osteoclastos lo que por sí mismo también parece reabsorber el hueso con mayor eficiencia. Además, la deficiencia estrogénica produce un aumento de la secreción y producción de citoquinas que estimulan la osteoclastogénesis, la activación del osteoclasto y la resorción ósea. La consecuente destrucción de trabéculas disminuye la superficie ósea disponible para nueva formación ósea. Finalmente, debido a que los estrógenos estimulan la apoptosis del osteocito, la deficiencia estrogénica tiene como resultado una disminución de la célula que responden a las fuerzas mecánicas para mantener el esqueleto (Bouzon y Duque, 2011).

La relación entre la deprivación estrogénica y el desarrollo de osteoporosis se reconoce desde años atrás, sin embargo, los mecanismos de acción de los estrógenos sobre el hueso sólo se conocen especialmente en forma parcial y constituyen una gran alternativa para la investigación. Los estrógenos actúan sobre el metabolismo y la remodelación óseas por mecanismos indirectos o directos, afectando la actividad o la concentración de las hormonas calciotrópicas, variando la absorción a excreción del calcio y por mecanismos actuando sobre receptores en las células óseas respectivamente (Ruiz, 2010).

La deficiencia de estrógenos no solo acelera la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas, sino que también juega un papel en la pérdida ósea en los hombres. La insuficiencia de estrógenos puede conducir a una resorción ósea excesiva acompañada de una formación ósea inadecuada. Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos expresan receptores de estrógenos. Además, el estrógeno afecta a los huesos indirectamente a través de citoquinas y factores de crecimiento locales. El estado repleto de estrógenos puede potenciar la apoptosis de los osteoclastos mediante una mayor producción de factor de crecimiento transformante (TGF) beta. En ausencia de estrógeno, las células T promueven el reclutamiento, la diferenciación y la supervivencia prolongada de los osteoclastos a través de la interleucina-1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa (Bethel, 2019).

Efectos de los estrógenos sobre las hormonas calciotrópicas

PTH.

En la actualidad no se han encontrado receptores de estrógenos en adenomas de la glándula paratiroides en seres humanos (PTH). Se estimula de forma indirecta, a través de las células osteoblastos a los respectivos osteoclastos, activando el ciclo de remodelación ósea. El efecto osteorresortivo es más notorio en el hueso cortical que en el trabecular del organismo. Es decir, los estrógenos disminuyen la sensibilidad del hueso a la PTH, disminuyendo la resorción ósea (Calvo, 2015).

Calcitonina.

Según se conoce, la calcitonina inhibe la acción de las células óseas osteoclastos, pero se desconoce la trascendencia de su actuación. La calcitonina no se modifica, aumenta o disminuye en tratamientos con terapia estrogénica, por ende, los efectos de los estrógenos sobre la calcitonina pueden ser secundarios a los cambios en la concentración sérica del calcio y la PTH. También, se sabe que estimula la excreción de calcio por orina (Ruiz, 2010).

Calcitriol.

La hormona sexual llamada estrógenos tienden al aumento de la actividad de enzima 1a-hidroxilasa renal con lo que se aumenta la conversión de la 25-hidroxivitamina D3 en la forma activa 1-25 dihidroxivitamina D3. Por ende, aumenta la concentración sérica de vitamina D. También el calcitriol conocido también como calciferol o vitamina D3, causa la inhibición de la secreción de la PTH y facilita la mineralización ósea (Calvo, 2015).

Efectos directos de los estrógenos sobre las células óseas

Se ha demostrado que en el esqueleto del ser humano se cuenta con receptores para estrógenos. Estos receptores para estrógenos se han encontrado en células óseas humanas con linaje de osteoblastos y en osteosarcoma humano. El proceso de remodelamiento óseo se puede simplificar como que los monocitos sanguíneos periféricos secretan Factor de Necrosis Tumoral a (TNF-a) e Interleukina 1 (IL-1) en mayores cantidades en mujeres con bajas concentraciones de estrógenos. El TNF-a y la IL-1, estimulan los osteoblastos para inducir la secreción de Factor Estimulante de Colonias Granulocito-Macrófago (GM-CSF) e Interleukina 6 (IL-6). El estradiol

mantiene un control inhibitorio permanente sobre la producción de GM-CSF, TNF-a e IL-1 por parte del osteoblasto reduciendo de esta forma la resorción ósea (Ruiz, 2010).

Causas de la osteoporosis

Calcio.

El calcio (Ca) es un micronutriente del grupo de los minerales que debe siempre formar parte de nuestra dieta. Es el elemento mineral más abundante en nuestro organismo, ya que forma parte importante del esqueleto y los dientes. Alrededor del 2% del peso corporal; en cifras absolutas, aproximadamente 1.200. De todo el calcio corporal está distribuido en 99% se encuentra en el esqueleto y los dientes en forma de hidroxiapatita. Este es un compuesto cristalino que incluye fósforo y un 1% se encuentra en los tejidos blandos y en los fluidos corporales. Además, Esta particular distribución corporal explica sus funciones esenciales en el organismo como la mineralización de huesos y dientes y la regulación de las funciones celulares en prácticamente todos los tejidos corporales. Por ende, un déficit de calcio provoca que no se cuente con huesos y dientes saludables, así como un funcionamiento anormal de los músculos y nervios (Martínez, 2016).

Vitamina D.

El déficit de vitamina D está asociada a distintas patologías, siendo especialmente significativa con la morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La pérdida progresiva de la función renal conduce a una reducción de calcitriol y alteración de la homeostasis de calcio, fósforo. Estos influyen a su vez sobre la activación del receptor de vitamina D (RVD) y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPS). La vitamina D una hormona esencial, en el sentido de que no procede de fuentes exógenas (alimentos). Esta puede ser producida a partir de la exposición cutánea a la radiación solar ultravioleta B. Como hormona, se desplaza por el sistema circulatorio a órganos o células distantes para coordinar su fisiología y comportamiento. Además, ayuda en regulación del metabolismo del calcio, promoviendo el crecimiento y remodelado adecuado del hueso (Bover *et al*., 2015).

Calcio y vitamina D.

Los requerimientos diarios de calcio pueden obtenerse mediante una dieta rica en calcio, pero no así la vitamina D. Muy pocos alimentos contienen esta vitamina por lo que la principal fuente es la luz solar, ya que a través de la fotosíntesis en la piel se metaboliza la vitamina D. Actualmente vivimos una epidemia de deficiencia de vitamina D a nivel mundial. Múltiples estudios han demostrado que, por diversas razones como la falta de exposición al sol, nutrición inadecuada, probables alteraciones genéticas, obesidad. En la actualidad, no estamos obteniendo el nivel adecuado de esta vitamina, por lo que la salud de los huesos puede verse afectada (Chico *et al*., 2013).

Manifestaciones clínicas de la osteoporosis

La osteoporosis no produce ninguna manifestación clínica por sí misma. La manera en que es detectada es por medio de la historia clínica con un estudio de factores de riesgo y la medición de la masa ósea. Igualmente, se evalúa las fracturas por fragilidad. Estas fracturas pueden manifestarse de forma clínica por medio del dolor o impotencia funcional, o ser asintomáticas. En la exploración física, debemos de realizarla siempre de forma sistémica prestando principal atención a la presencia de cifosis, alteraciones en la estática de la columna vertebral, palpación de puntos dolorosos y una pérdida de altura considerable (Fajardo, 2017).

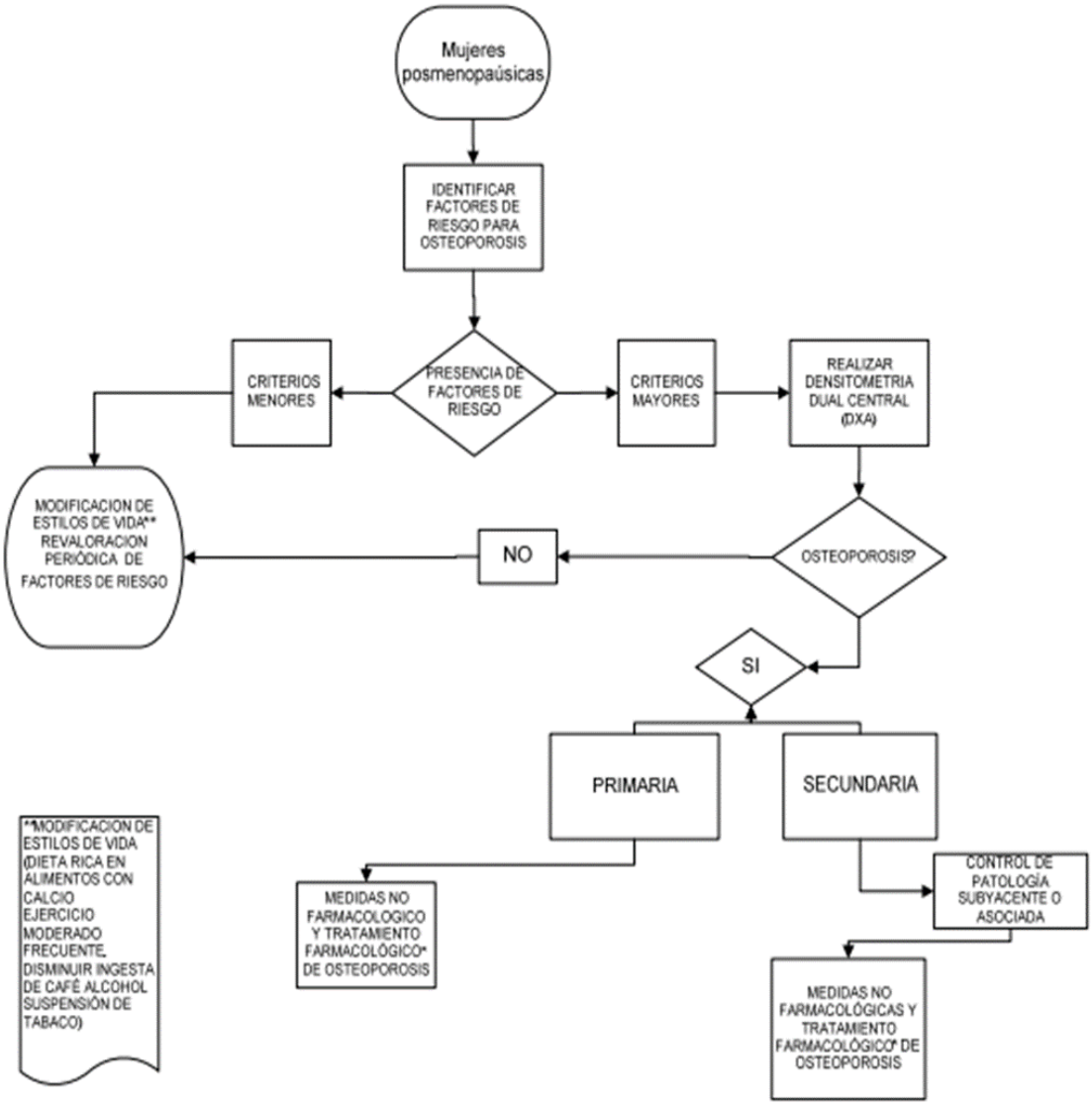
La sintomatología de la osteoporosis en sentido general puede concordar con determinadas patologías atendidas en consultas de reumatología, como: enfermedades osteoarticulares de origen no traumático, enfermedades endocrino-metabólicas del sistema locomotor, artropatías inflamatorias y síndromes dolorosos generalizados complejo. Por ende, ahí la importancia del estudio de este padecimiento para este tipo de especialista. Las artropatías inflamatorias están restringidas por diversas circunstancias que facilitan el desarrollo de osteoporosis (Guzmán, Pazmiño, Ortiz y Ocaña, 2018).

Métodos de diagnóstico de la osteoporosis

En la valoración del perfil de riesgo del paciente con OP debe considerarse: El valor de DMO normalizado (T-score), recordando que, por cada desviación estándar (DE), el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un factor de 2, la determinación de marcadores de remodelado, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la

DMO (riesgo relativo mayor de 2), la presencia de factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO y que, en condiciones ideales, deberían haber sido obtenidos en nuestro propio entorno y cuyo valor predictivo combinado puede superar al de la medida de DMO (Tabla 9). Por último, debe de tenerse en cuenta el riesgo individual de fractura que depende, básicamente, de la edad y de la esperanza de vida (Figura 13) (Tejada y Jódar, 2012, p. 145).

Figura 13. Esquema de Diagnóstico en Osteoporosis Postmenopáusica



Nota: Armijo *et al.,* (2013).

Tabla 9.Categorías de Diagnóstico para Osteopenia y Osteoporosis Basado en la Medición de Densidad Mineral Ósea

CATEGORÍA	MASA ÓSEA
Normal	Un valor de densidad mineral ósea (DMO) dentro de una desviación estándar de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* mayor o igual a –1 DE).
Baja masa ósea (osteopenia)	Un valor de DMO mayor de una, pero menor a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor que –1 y mayor que –2,5).
Osteoporosis	Un valor de DMO 2,5 o más desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor o igual a –2,5).
Osteoporosis severa (establecida)	Un valor de DMO más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia de la media de mujeres adultas jóvenes en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Nota: Baró *et al.,* (2012).

Estudio del paciente con sospecha de osteoporosis mediante la exploración física.

La exploración física adecuada puede informar adecuadamente sobre la existencia o no de los factores de riesgo: edad y sexo, peso (IMC < 19), talla (cifosis, pérdida altura), equilibrio, fuerza muscular, riesgo de caídas, tensión arterial (hipotensión). Se debe examinar la columna para detectar si existen deformidades y si hay malas posturas. Se puede valorar si existe pérdida de altura observando la talla actual, y si no se dispone de la talla en la juventud, se puede calcular esa máxima talla midiendo la distancia con los brazos extendidos entre la punta de los dedos medianos de ambas manos. También se puede evaluar esa pérdida de altura observando, con la paciente en bipedestación, dónde le llegan las puntas de los dedos de las manos, que en condiciones normales alcanzarían la mitad del muslo, pero cuando hay disminución de la talla pueden llegar hasta la rodilla (Bastida, 2015).

Densitometría ósea para la determinación de la densidad mineral ósea en pacientes con osteoporosis.

La densitometría ósea es el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Figura 14). Cuenta con una técnica de absorciómetro de rayos X de energía dual de cadera y columna lumbar. De igual manera el seguimiento con densitometría de columna y cadera debe realizarse entre 1 y 2 años para la evaluación del tratamiento. Sim embargo, este

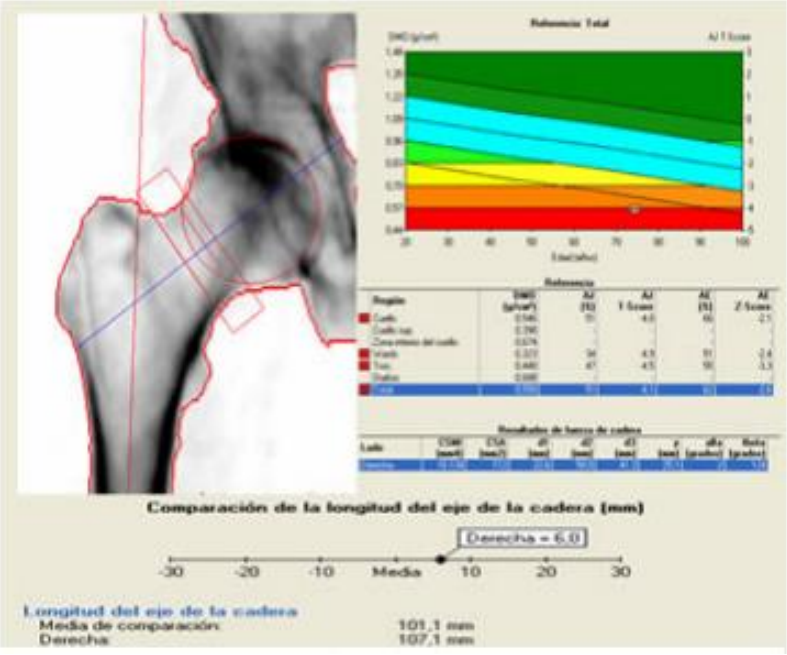
estudio debe efectuarse basado en criterios clínicos, esto con el fin de que esta técnica sea eficiente en los pacientes seleccionados (Tabla 10) (Armijo, Pérez y Torres, 2013).

Tabla 10.Indicaciones Generales para la Densitometría Ósea

Mujeres de 65 años o mayores
Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura
Mujeres durante la transición a la menopausia con factores de riesgo clínicos de fractura, como bajo peso corporal, fractura previa, uso de medicamentos
Hombres de 70 años o mayores
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo clínicos de fractura
Adultos con fractura por fragilidad
Adultos con una enfermedad o condición asociada con masa ósea baja o pérdida ósea
Adultos tomando medicamentos asociados con baja masa ósea o pérdida ósea
Cualquier persona que sea considerada para una terapia farmacológica
Cualquier persona tratada, para monitorizar el efecto del tratamiento
Cualquier persona que no reciba tratamiento y que tenga evidencia de pérdida ósea, lo cual llevaría a tratamiento
Nota: las mujeres que suspendan terapia estrogénica deben ser evaluadas, de acuerdo con las indicaciones mencionadas.

Nota: Molina y González (2010).

Figura 14. Densitometría Ósea para Osteoporosis



Nota: Fajardo (2017).

Para que los resultados de la medición de la DMO en un paciente tengan utilidad clínica deben compararse con los valores medios de DMO obtenidos en la población sana de referencia. Estos resultados se expresan como el número de desviaciones estándar (DE) que se aleja de ésta, teniendo en cuenta siempre edad, sexo y raza. Por ende, se encuentran, la puntuación T (T-score), la cual es desviación de los resultados de un paciente comparándolos con la DMO media de la población adulta joven de aproximadamente. Y la puntuación Z (Z-score), valora la DMO del paciente frente a la DMO media de población sana de similares características, en cuanto a edad, sexo y etnia (Azpeitia *et al*., 2011).

Radiografías como método diagnóstico en osteoporosis.

Es útil para la detección de fracturas vertebrales, se pretende el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral, esto con el fin de que sea un indicador de osteoporosis. Se puede sospechar de una fractura vertebral cuando se dé una pérdida de 3cm de estatura o 4-6cm de talla recordada en la juventud. Asimismo, es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares y otros factores que afecten la medición de la densidad mineral ósea. También, se deben realizar radiografías de columna dorsal y lumbar por absorciometría dual de rayos x (Bagur *et al.*, 2012).

Gammagrafía ósea en pacientes con osteoporosis.

Es una técnica utilizada en el diagnóstico de lesiones óseas, se define como un estudio morfofuncional del esqueleto. Se basa en la distribución de un radiotrazador en la matriz mineral óseo introducido en el recambio iónico mineral. Es decir, es la adquisición de imágenes por medio de administración de radiofármacos. Existen 2 procedimientos, simple la cual se da la adquisición de una imagen en cuerpo entero de una región. También la técnica trifásica que es la adquisición de imágenes en 3 fases a 3 tiempos diferentes desde la inyección del radiofármaco (Hernández, Marrero y Ledea, 2012).

Diagnóstico de la osteoporosis mediante pruebas de laboratorio.

Es muy útil en la identificación de causas secundarias de pérdida ósea, igualmente para definir el manejo farmacológico evaluando contraindicaciones a los medicamentos como los antirresortivos. Inicialmente se deben a ver pruebas de laboratorio básicas como hemograma completo, prueba de función renal, glicemia y calcio en orina de 24 horas. Además, debe tomarse en cuenta la TSH y T4 libre en pacientes tratados con hormona tiroidea. También son de utilidad

pruebas como la determinación de los niveles de 25-hidroxivitamina D, parathormona y los marcadores del remodelamiento óseo (Molina y González, 2010).

Evaluación de los marcadores óseos en pacientes osteoporóticos.

Los marcadores óseos son sustancias químicas que se encuentran presentes en la orina y el suero, estas indican la tasa de recambio óseo. Por ejemplo, podemos encontrar marcadores de formación como la osteocalcina, procolágeno tipo 1 y de resorción ósea como hidroxiprolina y calcio urinario (Tabla 11). Sin embargo, estos son utilizados principalmente para la investigación y propuestos como indicadores precoces de eficacia terapéutica. Por ende, estos marcadores no están indicados en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis ni para indicar la necesidad de una densitometría (Armijo, Pérez y Torres, 2013).

Tabla 11. Marcadores de la Remodelación Ósea

Marcadores de resorción	Marcadores de formación
Hidroxiprolina en orina	Osteocalcina en suero
Piridinolina en orina	Fosfatasa alcalina total en suero
Desoxipiridinolina en orina	Fosfatasa alcalina ósea en suero
Telopéptido N-terminal del colágeno	Propéptido N-terminal del procolágeno
Telopéptido carboxi-terminal del colágeno	Propéptido carboxi-terminal del procolágeno

Nota: Antón (2016).

Tratamientos para la osteoporosis

Los principales objetivos que comprende el tratamiento de la osteoporosis es evitar fracturas. Asimismo, se debe informar a los pacientes los alcances que tiene dicha enfermedad, así como proponer las alternativas existentes de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y

los resultados que se pueden obtener con cada uno de ellos. Sin embargo, antes del inicio del tratamiento deben investigarse y descartar las causas probables de la enfermedad (Figura 15) (Cisneros *et al*., 2015).

Tratamiento no farmacológico para la osteoporosis.

Para el tratamiento de la osteoporosis se realiza primeramente una serie de medidas no farmacológicas. Las mismas se han mostrado eficaces en disminuir el riesgo de la aparición de fracturas por fragilidad. De esta manera, desde el momento del diagnóstico se establecen estas medidas como dejar de fumar, hacer ejercicio e igualmente una dieta equilibrada. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico el paciente debe ser revisado por un odontólogo para evitar la aparición de osteonecrosis maxilar (Henríquez y Gómez, 2018).

Ejercicio en pacientes osteoporóticos.

Este se realiza con el fin de que se disminuya el riesgo de caídas, ya que las personas que practican distintos ejercicios tienen la capacidad de caer de forma diferente. Ayuda a un refuerzo muscular en el paciente, técnicas como el Tai Chi disminuyen la postura cifótica y mejoran la postura al caminar. El simple hecho de hacer 30 minutos de ejercicio permite la recuperación del equilibrio y caminar diariamente reduce el número de caídas y por ende sus lesiones (Arribas *et al*., 2010).

Alimentación equilibrada en la osteoporosis.

En esta patología es importante el consumo de calcio, el fósforo y la vitamina D, ya que estos minerales participan de forma activa en la formación del hueso. El calcio en la dieta es fundamental para conseguir una correcta mineralización del hueso y mantener su cantidad y calidad correcta. También, la vitamina D es primordial para la absorción y el metabolismo del calcio; su deficiencia es un factor concluyente para la aparición de osteoporosis. Si la absorción intestinal de calcio se ve disminuida, se estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), provocando un hiperparatiroidismo secundario. Esto causa un hueso más frágil y susceptible a las fracturas, incluso con traumatismos “de bajo impacto”. El déficit de vitamina D origina debilidad muscular que aumenta la predisposición a las caídas, elevando aún más el riesgo de fracturas (Martín, Consuegra y Martín, 2015).

Programas educativos sobre caídas en pacientes con osteoporosis.

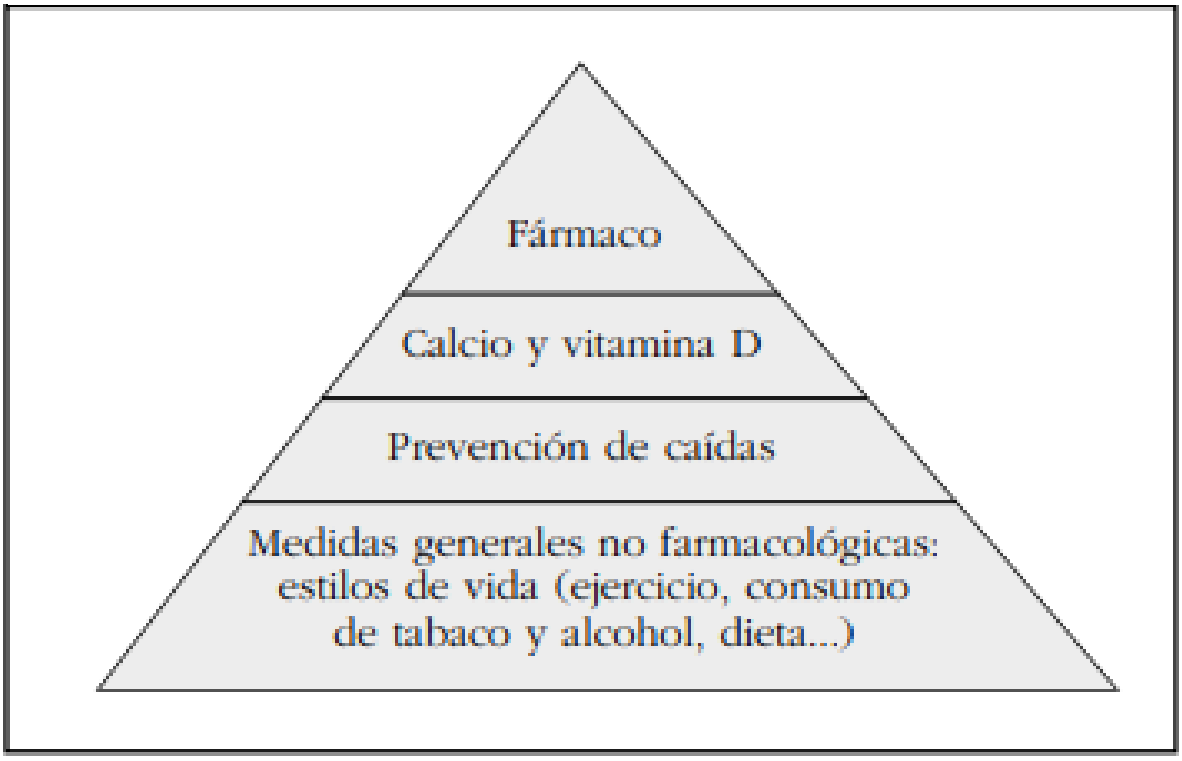
La participación en programas sobre caídas y su prevención, permite que se reduzca el miedo de caer. Buscan educar a pacientes y familiares las consecuencias de las caídas, atención hospitalaria disponible, primeros auxilios, objetivos del tratamiento. Además de la importancia de mantenerse activo y como prevenir la osteoporosis. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la mayoría de las personas que padecen osteoporosis son personas mayores, por ende, puede darse pérdida de memoria a corto plazo y dificultad para retener nueva información (Arribas *et al*., 2010).

Tratamientos Farmacológicos para la osteoporosis.

Tratamiento como los anticuerpos inhibidores del RANKL, surgen como alternativas innovadoras para el tratamiento de las osteoporosis. La atracción tecnológica está dada por un mecanismo de acción original. Este, al ser aplicado a ciertas concepciones de la fisiopatología ósea, parecerían acercar la promesa terapéutica hasta la cura de la osteoporosis. Sin embargo, el conocimiento actual de las causas de fragilidad esquelética no es completo y/o necesita maduración en diversos aspectos como para que con propuestas mecanicistas se puedan pronosticar beneficios reales (Roldán, 2015).

Debe escogerse el fármaco depende de la valoración clínica de cada paciente, primeramente, se debe utilizar fármacos que reducen el riesgo de sufrir fracturas (Figura 15). Según guías internacionales se deben considerar el alendronato y risedronato como fármacos de primera elección. También el zoledronato se utiliza a nivel principalmente hospitalario y el denosumab, el primer anticuerpo monoclonal creado se consideraba de segunda elección y uno de los más potentes (Figura 16) y (Figura 17) (Henríquez y Gómez, 2018).

Figura 15. Pirámide del Tratamiento de la Osteoporosis



Nota: Henríquez y Gómez (2018).

Medicamentos tradicionales para la osteoporosis bifosfonatos.

Los bifosfonatos son medicamentos que se utilizan para el fortalecimiento de los huesos y así reducir el riesgo de fracturas. También ayudan a combatir la reducción de la densidad mineral ósea que puede ser producida por una menopausia temprana. Son utilizados en gran medida en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas. Estos presentan distintos mecanismos de acción tales como la disminución de la reabsorción ósea y como tratamiento coadyuvante en el cáncer (Reyes y Troche, 2012).

Además, disminuyen la resorción, predominando de esta forma la formación de hueso y consiguiendo un balance positivo de calcio en cuanto a la ganancia ósea. Interfieren en los procesos bioquímicos de los osteoclastos impidiendo su fijación a la superficie ósea de resorción perdiendo actividad el borde festoneado y el ensamblaje citoesquelético. Actúan en tres niveles, primeramente, a nivel molecular incorporándose a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP inhibiendo las enzimas ATP-dependientes. Asimismo, a nivel celular no sólo inhiben la

actividad osteoclástica, sino su número por apoptosis precoz y en regulación de la función celular con producción de los factores inhibidores de los osteoclastos (Jiménez, 2010).

Sin embargo, cuenta con una serie de efectos secundarios, aunque en general son bien tolerados si se administran correctamente. A nivel del aparato digestivo superior pueden producir erosiones y úlceras gástricas y en algunos casos esofagitis. De igual manera, con el paso del tiempo se ha podido observar reacciones adversas más severas para un tratamiento de primera elección. Puede producir osteonecrosis de los maxilares, fracturas atípicas, dolor musculoesquelético (Vidal, Medina y Torres, 2011).

El bifosfonato de primera elección es el alendronato, aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El mismo, aumenta la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales un 45% y un 23% respectivamente, incluidas las fracturas de cadera en las que ha demostrado una reducción del 53%. Brinda una protección rápida contra las fracturas vertebrales y de cadera y mantiene beneficios antifractura en el uso a largo plazo (Baró *et al*., 2012).

Tratamiento hormonal de reemplazo.

El tratamiento hormonal de reemplazo (THR), según revisiones sistémicas esta aumenta la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, cuello femoral y antebrazo. Por medio de estudios de cohorte con mujeres que utilizaron THR se observó una reducción significativa de fracturas vertebrales. Asimismo, en mujeres postmenopáusicas que presentan esta patología, la THR es eficaz al incrementar la DMO en cualquiera de las localizaciones antes mencionadas. Así, se permite prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Se debe tener en cuenta que la terapia estrogénica es eficaz en aumenta la masa ósea y prevención de fracturas y que las mujeres postmenopáusicas son las principales candidatas para recibirla (Armijo, Pérez y Torres, 2013).

La terapia con estrógenos solos conocido como (TE) o combinados (TH) sigue considerándose el tratamiento de elección para el manejo médico de los síntomas menopáusicos. La terapia estrogénica tiene efectos antirresortivos muy significativos. En concreto, ayuda en la producción osteoblástica de Osteoprotegerina (OPG), que tiene propiedades antiosteoclásticas debido a su habilidad de unirse a al RANKL y así bloquear la interacción RANKL/RANK requerida para el reclutamiento y activación de los osteoclastos (Baró *et al*., 2012).

Raloxifeno.

Es un fármaco modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), ejerce un efecto agonista- antagonista sobre el SERM. Cuenta con un efecto agonista en hueso, ayudando a preservar la densidad mineral ósea. También tiene el efecto antagonista en útero y mama, inhibiendo la proliferación del epitelio mamario y el endometrio uterino. Es utilizado en el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas (Rodríguez, 2013).

Calcitonina.

La calcitonina inhibe los osteoclastos. Tiene un efecto calciúrico y natriúrico. Su secreción es controlada por el calcio iónico. Desciende el calcio plasmático, lo que llevaría a un aumento de PTH que se mantiene hasta 12 h, por lo que siempre es necesario administrar calcio por vía oral para impedir la respuesta de la PTH. La calcitonina es también un potente inhibidor de la reabsorción ósea inducida por osteoclastos y como los BF, es usada en el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Al comparar la calcitonina de salmón con placebo se demostró que 100 IU/día por vía subcutánea produjo disminución del consumo de analgésicos, menor duración del dolor y mejoramiento subjetivo (Reyes y Troche, 2012, p. 460).

Tibolona.

La tibolona es un fármaco considerado un esteroide sintético cuyos metabolitos poseen propiedades estrogénicas, androgénicas y gestagénica. Este medicamento mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral. Es utilizado principalmente en el tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, por más de un año y cuentan con síntomas como sofocos, sudoración y alteraciones de la libido o del estado de ánimo (Baró *et al*., 2012).

Luego de la administración oral de tibolona, ésta es rápidamente convertida en dos metabolitos estrogénicos (metabolitos 3 alfa-OH y 3ß-OH), los cuales son responsables de sus efectos estrogénicos en el hueso, vagina y síntomas climatéricos. Un tercer metabolito, el isómero delta 4, posee actividades progestágenas y androgénicas y es formado concretamente en el endometrio. A nivel de la mama, la tibolona inhibe a la sulfatasa lo que disminuye los niveles locales de estradiol, estimula la apoptosis e inhibe la proliferación (Gallagher, Baylink, Freeman y McClung, 2011).

Teriparatida.

La teriparatida ha demostrado un incremento de los marcadores bioquímicos de formación ósea más que los marcadores de resorción. Este medicamento es una terapia óptima para pacientes que presentan fracturas vertebrales previas. Sin embargo, presenta efectos adversos como náuseas, cefalea, y discinesia. Además, es importante considerar continuar un tratamiento con bifosfonatos después de 2 años con este fármaco, ya que el efecto de la reducción de riesgo de fracturas se pierde (Armijo, Pérez y Torres, 2013).

La teriparatida es conocida como el primer fármaco anabolizante eficaz en el tratamiento de la osteoporosis, Su mecanismo de acción se basa en que estimula la formación de hueso por efectos directos sobre las células formadoras de hueso llamadas osteoblastos. Esto provoca que se dé un aumento indirectamente la absorción intestinal de calcio por ende aumenta la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfatos por el riñón. Además, regula la expresión génica de los osteoblastos, pues incrementa el número y la función de los osteoblastos activos. También se produce un aumento de la vida media de los osteoblastos maduros y una reducción de la apoptosis (Nogués, Payés y García, 2009).

Ranelato de estroncio.

Este fármaco que se comporta como antirresortivo y osteoformador, el ranelato de estroncio, que es un compuesto formado por un ácido ranélico y dos átomos de estroncio. El estroncio es un catión divalente similar al calcio lo que permite que pueda sustituirle en las posiciones que éste ocupa en la hidroxiapatita del hueso pudiendo permanecer en el esqueleto durante años. Su mecanismo de acción es dual ya que ha demostrado ser capaz de inhibir la resorción ósea al disminuir la actividad de los osteoclastos y su diferenciación al incrementar los niveles de RANKL y osteoprotegerina (OPG) y a su vez estimula la replicación de los pre-osteoblastos y de los propios osteoblastos favoreciendo la formación del hueso (Manzanares, 2019).

Se puede recomendar como fármaco de primera línea para el tratamiento de la OP postmenopáusica para reducir el riesgo de fractura vertebral (FV) y fractura no vertebral (FNV), y las fracturas de cadera en un subgrupo de alto riesgo. A los 3 años de tratamiento reduce las FV en un 41%, las FNV en un 16%, las FNV mayores (húmero, clavícula, costillas, esternón, pelvis, sacro

y muñeca) en un 19% y las fracturas de cadera en un 36%, en un subgrupo de riesgo alto. A los 8 años se mantiene este beneficio (Martínez, Luna y Peña, 2013).

Denosumab.

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado, el cual inhibe el ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL). Se une al mismo con muy alta afinidad y especificidad. Utilizado principalmente en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, debido a sus ventajas en esta población. Entre sus efectos secundarios con respecto a otros tratamientos fueron similares, no hubo osteonecrosis mandibular, hipocalcemia, ni un retardo en la consolidación de fracturas (González *et al*., 2017).

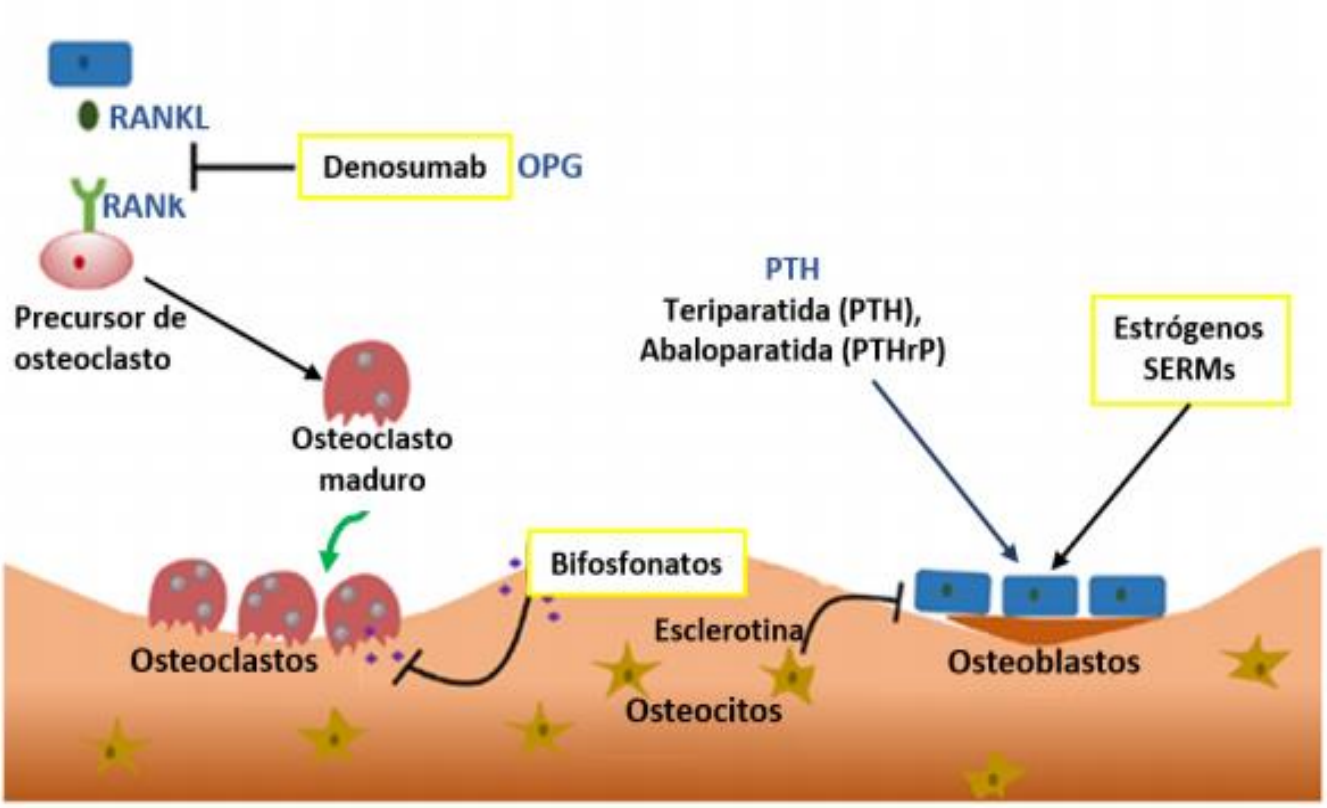
Las propiedades farmacocinéticas son superiores en comparación con otros medicamentos. Eso produce un intervalo de dosificación más largo. Por lo tanto, es el más evolucionado de todos los compuestos en investigación y ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis y en Estados Unidos para el manejo de la osteoporosis y las metástasis óseas. Este medicamento, en mujeres aumenta la densidad mineral ósea (DMO), en la columna lumbar, entre 3,0-6,7%, comparado con la pérdida de 0,8% en el grupo placebo. En el total de la cadera, la DMO aumentó en 1,9-3,6% en el grupo de denosumab, pero disminuyó en 0,6% en el grupo placebo (Posada, Aguirre, García, Lodoño y Valle, 2016).

En el estudio FREEDOM, evaluación de la reducción de la fractura osteoporótica tras administración de Denosumab, un ensayo clínico de mujeres postmenopáusicas a las que se les administró Denosumab o placebo durante seis meses, se registró una reducción de la resorción ósea del 86% tras un mes de tratamiento acompañada de una supresión de los MRO, efecto mayor al observado tras el uso de otros medicamentes antirresortivos. La disminución de los niveles plasmáticos de Telopéptido carboxi terminal del colágeno tipo I CTX fue más pronunciada y rápida que la disminución de Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP). Además, se observó una correlación significativa entre la reducción de CTX y el aumento de la DMO. Respecto a los efectos adversos, su uso se asocia con un aumento leve de las infecciones cutáneas y urinarias, del dolor lumbar, del dolor en extremidades o muscular, o del hipercolesterolemia (Elizaga, 2018, p.62).

Romosozumab.

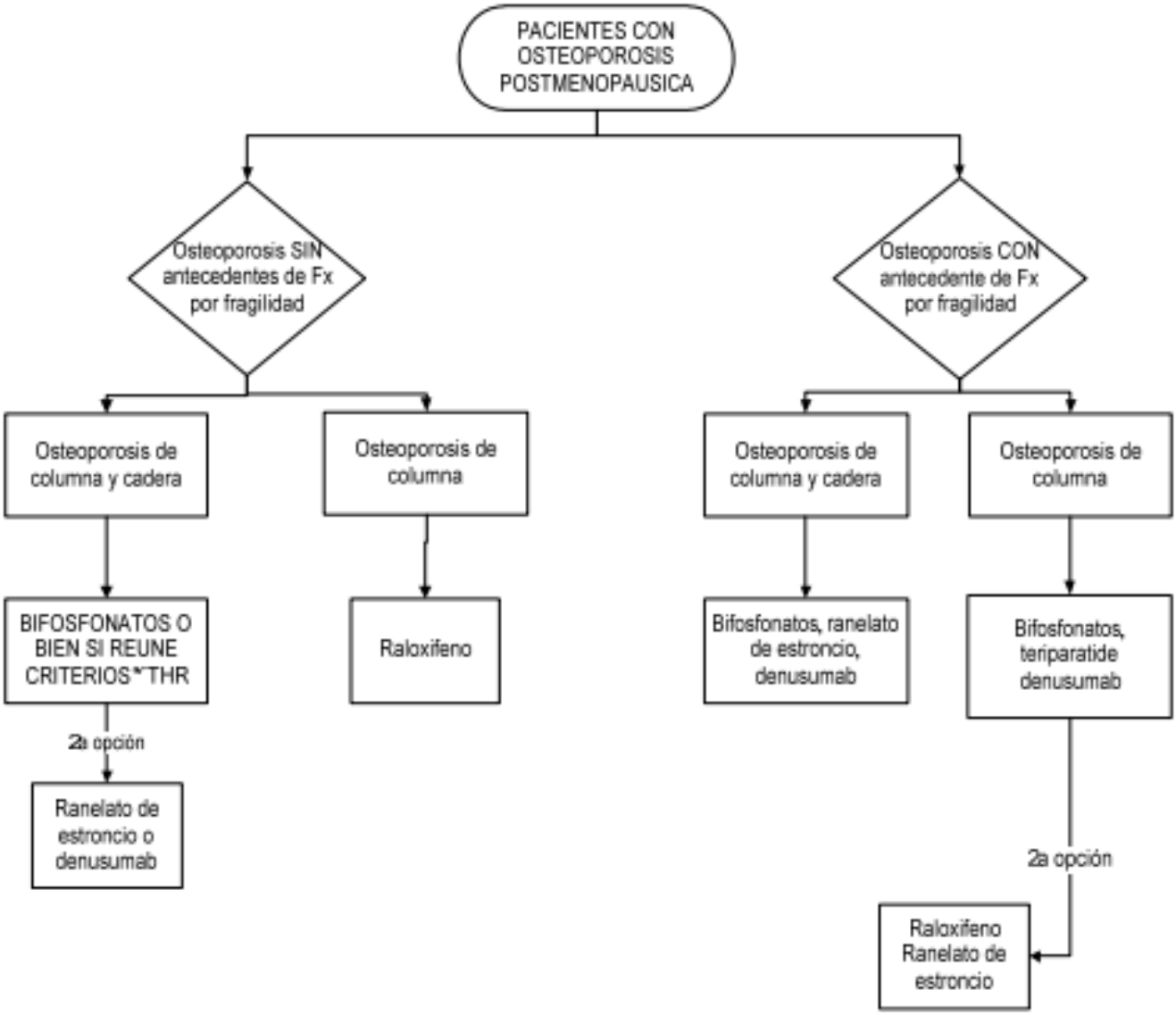
Este medicamento es un inhibidor de la esclerostina, siendo un nuevo enfoque en el tratamiento de la osteoporosis. Romosozumab, aumenta de manera rápida y significativa la densidad mineral ósea con un aproximado de 12 meses. Proporciona ese aumento en columna lumbar, cadera totalmente y en el hueso trabecular y cortical. De esta forma proporciona mayor resistencia ósea reduciendo así el riesgo de fracturas. Según ensayos clínicos presenta mejor resultados que otros fármacos. Cabe destacar, que las reacciones adversas fueron equilibradas a otros tratamientos, sin embargo, en eventos cardiovasculares se ha demostrado un riesgo ligeramente mayor (Billington, 2019).

Figura 16. Terapias para la Osteoporosis



Nota: Iduarte (2018).

Figura 17. Tratamiento en Osteoporosis Postmenopáusica



Nota: Armijo *et al.,* (2013).

Herramientas para la predicción de riesgo

Distintas herramientas predicen el riesgo que se tiene en el futuro de padecer osteoporosis. Las mismas, toman en cuenta los factores de riesgo con mayor valor predictivo, permiten tanto valorar el riesgo de padecer esta patología o de padecer fracturas. Así, las escalas para predecir el riesgo de osteoporosis no incluyen la densidad de masa ósea y se utilizan para decidir cuándo debe

realizar una densitometría. Entre ellas se encuentran las herramientas NOF, ORAI, OST- T, OSIRIS, SCORE, y FRAX (Pérez y Maroto, 2018).

NOF.

La National Osteoporosis Foundation (NOF), brinda una serie de recomendaciones, entre ellos valorar 5 factores de riesgo. Se encuentra: tener una edad mayor a los 65 años, índice de masa corporal menor a 22 kg/m2, historia familiar de fractura osteoporótica. De igual manera es de suma importancia valorar la historia personal de fractura osteoporótica y el tabaquismo. Además, para la selección de estos parámetros se tomó en cuenta la accesibilidad y frecuencia en la población. Así, se determina que presenta una sensibilidad del 92% y una especificidad del 21% (Martínez, Luna y Peña, 2013).

ORAI.

Osteoporosis Risk Assessment Instrument, Es un instrumento específico para valores el riesgo que padece un paciente de tener osteopenia o una fractura por sensibilidad alta, moderada y baja especificidad. Esta prueba utiliza la edad el paciente, su peso corporal y el uso de terapias hormonal sustitutica. Esto con el fin, de valorar el riesgo de presencia de osteoporosis para la indicación de la media de la masa ósea. Presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad del 41% para el diagnóstico de esta patología (Tejada y Jódar, 2012).

OST-T.

Osteoporosis Self -assessment Tool, es una autoevaluación para el diagnóstico del riesgo osteoporosis, fue una de las primeras herramientas que se establecieron para predecir esta patología en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, la identificación de la población en riesgo de padecer osteoporosis varía depende de la etnia, género y edad. Por ende, estos factores que varían del desempeño de OST, deben ser considerados para garantizar el uso óptimo de esta herramienta en todo el mundo. Este método es simple y económico. Cuenta con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 66% (Subramaniam, Ima y Yong, 2018).

OSIRIS.

El cuestionario *Osteroporosis Index of Risk,* valora desde la edad del paciente, hasta su peso corporal, si se le está suministrando la administración de terapia hormonal sustitutiva y fracturas que haya presentado previamente de bajo impacto. Por otra parte, tiende a clasificar en pacientes con bajo riesgo, los cuales no requieren mayor evaluación en la actualidad. También, en riesgo

medio que deben ser evaluadas inmediatamente y por último, en riesgo alto, las mismas deben iniciar tratamiento inmediatamente (Martínez, Luna y Peña, 2013).

SCORE.

El índice SCORE *Estimación del riesgo de osteoporosis calculado simple*, es una técnica simple para predecir que individuos tiene probabilidades de padecer osteoporosis. Esto se realiza por medio de las mediciones de la densidad mineral ósea, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud. También, este índice es calculado a partir del peso del paciente, edad, raza, historial de fracturas previas, uso de estrógenos y presencia de artritis reumatoide (Morrison y Russel, 2010),

FRAX.

El FRAX es una herramienta creada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura por osteoporosis (vertebral clínica, antebrazo, húmero o cadera) a 10 años, y en forma separada valora el riesgo de fractura del fémur. Puede calcularse con o sin la información requerida de la densitometría mineral ósea del cuello del fémur. El índice FRAX permite al médico ver más allá del T-score y considerar factores de riesgo clínico adicionales (Figura 18). Es importante señalar que el índice FRAX "no es una herramienta de diagnóstico"; requiere considerar aspectos epidemiológicos y estadísticos precisos de cada país, principalmente la incidencia de fracturas, morbilidad y mortalidad y el costo directo e indirecto de las fracturas, entre otras variables, que permitan establecer un umbral en porcentaje, por arriba del costo-beneficio del tratamiento que se prescribirá. Por esto no es conveniente aplicar el FRAX (Cisneros *et al*., 2015, p. 601).

Figura 18. Cuestionario para Calcular el FRAX®

Nota: Elizaga (2018).

Se puede observar las distintas herramientas para la predicción del riesgo a padecer osteoporosis (Tabla 12). Principalmente, el FRAX toma en cuenta la mayoría de los factores que pueden incidir en que se produzca una fractura, abarcando desde edad hasta la etnia, logrando un cálculo inmediato de la probabilidad a 10 años. SCORE debe contar con los resultados de las mediciones de las densitometrías óseas lo que provoca que sea más limitada ya que no se pueden tomar en cuenta la presencia de una osteoporosis secundaria o la ingesta de alcohol y tabaco para predecir el riesgo de fractura. De igual manera, por medio del cuestionario OSIRIS se puede evaluar el riesgo desde bajo y alto. Por otra parte, ORAI Y OST, realización predicciones con apenas 2 factores. Sin embargo, según la literatura son los que cuentan con una mayor sensibilidad y especificidad para determinar las probabilidades de fracturas en pacientes con osteoporosis.

Se debe tener en cuenta, que la población que se someta a estas herramientas de predicción de riesgo son diferentes y los resultados pueden variar. Las mujeres con baja densidad mineral ósea (DMO) y 5 factores de riesgo clínicos tienen 12 veces más riesgo de fractura vertebral por osteoporosis que las mujeres con DMO normal y 0 a 3 factores de riesgo. Además, la capacidad

predictiva de estas escalas parece mantenerse cuando el seguimiento se prolonga más allá de 10 años. (Díaz y Hawkins, 2008).

Tabla 12. Escalas de Riesgo de Osteoporosis: Factores en Común

	FRAX	SCORE	OSIRIS	ORAI	OST
Edad	x	x	x	x	x
Peso	x	x	x		x
Fractura por fragilidad Previa	x	x	x		
Tratamiento Estrogénico		x	x	x	
Artritis Reumatoide	x	x			
Altura	x				
Fractura de cadera en los padres	x				
Tabaco	x				
Alcohol	x				
Tratamiento esteroideo	x				
Osteoporosis Secundaria	x				
Sexo	x				
Raza	x	x			

Nota: Pérez y Maroto (2018).

Impacto Social de la Osteoporosis

El impacto que provoca esta enfermedad a nivel social debería ser evaluado en aspectos desde los costos, alteración de la calidad de vida del paciente, gastos de salud directos e indirectos, lucro cesante del paciente y del tercero que interviene con el paciente. En países como Colombia esta patología no es una prioridad en sistemas de salud por lo que no hay programas específicos para prevención de esta. Por lo tanto, pacientes con fracturas están más propensos a una hospitalización que los que no cuentan con este antecedente (Altamar *et al.*, 2018).

La importancia de la osteoporosis radica en el riesgo aumentado de fracturas, no en las cifras de densidad mineral ósea (DMO). Las fracturas que provocan más morbimortalidad son las de cadera, con una mortalidad del 5 al 20% en el primer año y una situación de dependencia posterior en más del 40% de los pacientes; solamente un tercio recupera su estado de salud previo. Existen diferentes guías sobre su manejo, y el tratamiento farmacológico es con frecuencia incorrecto: a veces por defecto, sobre todo en prevención secundaria, dejando de tratar a pacientes con alto riesgo de fractura y otras veces por exceso, en prevención primaria, medicalizando a

pacientes con bajo riesgo de fractura exponiéndoles sin necesidad a efectos secundarios. Cerca de ocho de cada diez mujeres con una fractura por fragilidad no reciben tratamiento para la osteoporosis (Martín, Consuegra y Martín, 2015, p. 50).

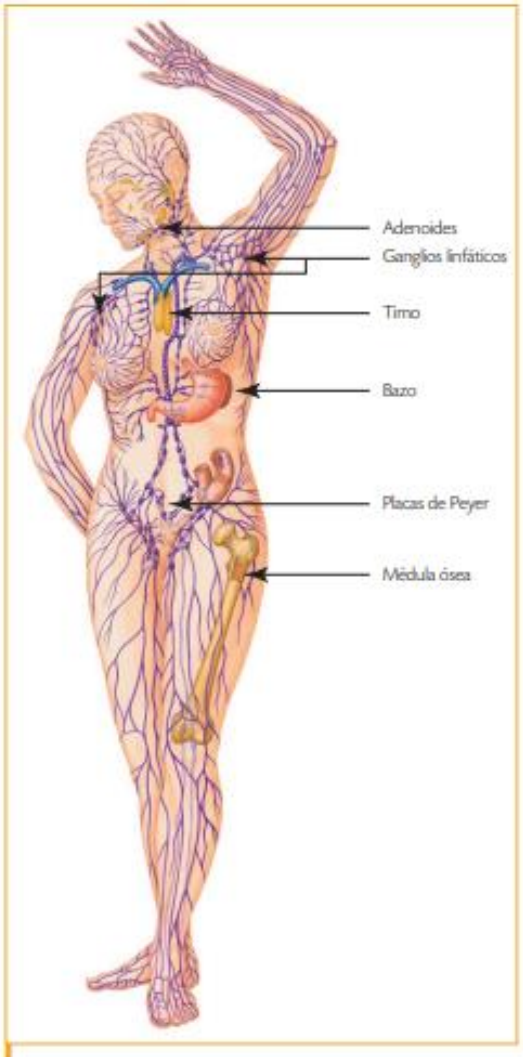
Sistema Inmune

El sistema inmune es capaz de ejercer su acción protectora de diferentes mecanismos. Éstos incluyen barreras físicas como piel y mucosas, moléculas circulantes como reactantes de fase aguda y sistema de complemento, células fagocíticas, células agresoras naturales, y citocinas, como interferones y factor de necrosis tumoral. Estos mecanismos de defensa están presentes antes de la exposición a microorganismos infecciosos u otras macromoléculas extrañas, no aumentan por tales exposiciones y no excluyen entre la mayor parte de las sustancias extrañas. Otros mecanismos de defensa son inducidos o estimulados por la exposición a sustancias extrañas, son específicos para distintas macromoléculas y aumentan en magnitud y capacidad defensiva con cada exposición sucesiva a una macromolécula en particular (Gallastegui, Bernárdez, Regueira, Dávila y Leboreiro, 2011).

El sistema inmune protege al organismo del ser humano de numerosas patologías que podrían atacarlo cuando exista una agresión tanto endógena y exógena. Desde un punto de vista funcional se clasifica en un sistema inmune innato y un sistema inmune adaptativo. Pero, es una clasificación meramente didáctica, ya que ambos sistemas deben trabajar en la defensa del organismo en una manera integrada para que la respuesta sea la adecuada (Toche, 2012).

Los órganos que constituyen el sistema inmune se encuentran localizados en todo el cuerpo humano, entre los dos más importantes son el timo y la médula ósea (Figura 19). Esta última forma el centro de todos los huesos y, además de producir a los glóbulos rojos, también produce las células del sistema inmunitario. Las células fagocíticas se dedican a comer a cuanto intruso llegue al organismo. Ambos tipos de células son piezas clave del enorme rompecabezas que forma al sistema inmunitario. Para las células del sistema inmunitario son primordiales los adenoides, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y las amígdalas, ya que éstos proveen el microambiente necesario para que ellas maduren (Cedillo, López y Gutiérrez, 2015).

Figura 19. Sistema Linfático



Nota: Cedillo, López y Gutiérrez (2015).

Tipos de inmunidad

Inmunidad innata o natural.

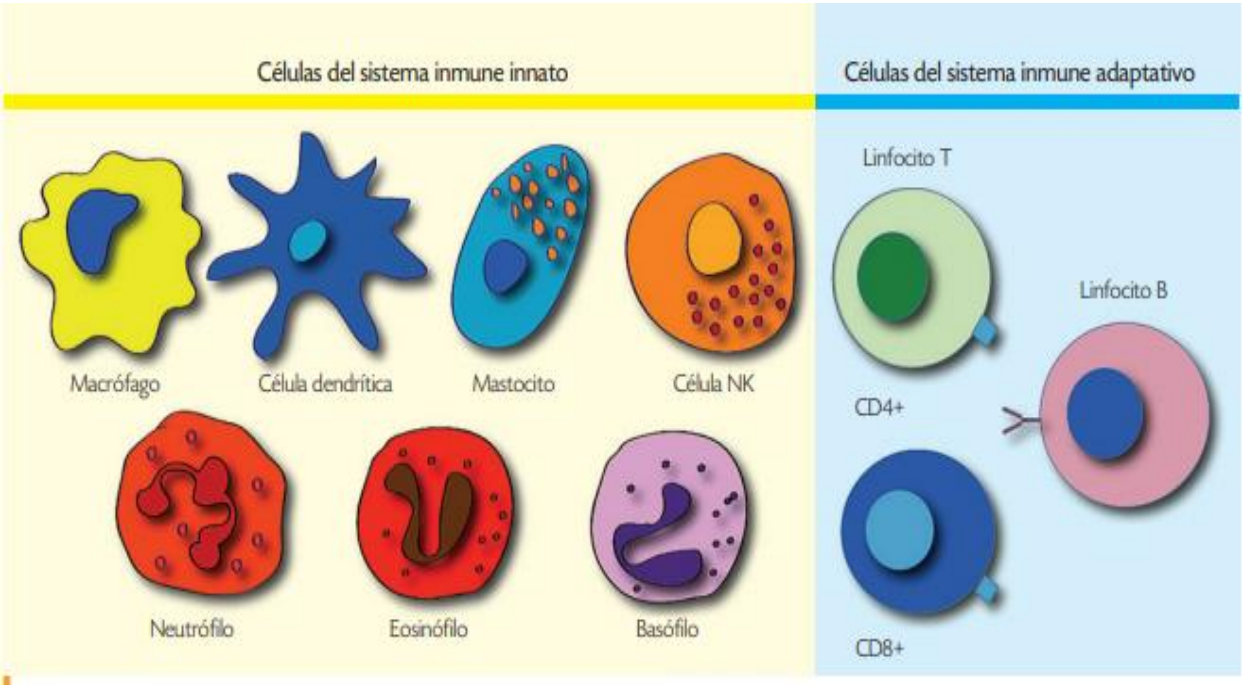
La inmunidad innata es la respuesta inmune que están presentes desde el nacimiento y no son aprendidas, adaptadas o intensificadas como resultado de la exposición a microorganismos. En contraposición con las respuestas de los linfocitos T y B en el sistema inmune adaptativo (Figura 20). La inmunidad innata da protección al huésped en el intervalo de tiempo que transcurre entre la exposición microbiana y la respuesta adaptativa. Los mecanismos mediante los cuales funcionan los sistemas inmunes innato y adaptativo son fundamentalmente distintos: el sistema inmune innato reconoce microorganismos a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), que son

receptores específicos para componentes moleculares de microorganismos que no son creados por el huésped (Moretó, 2014).

Inmunidad adquirida.

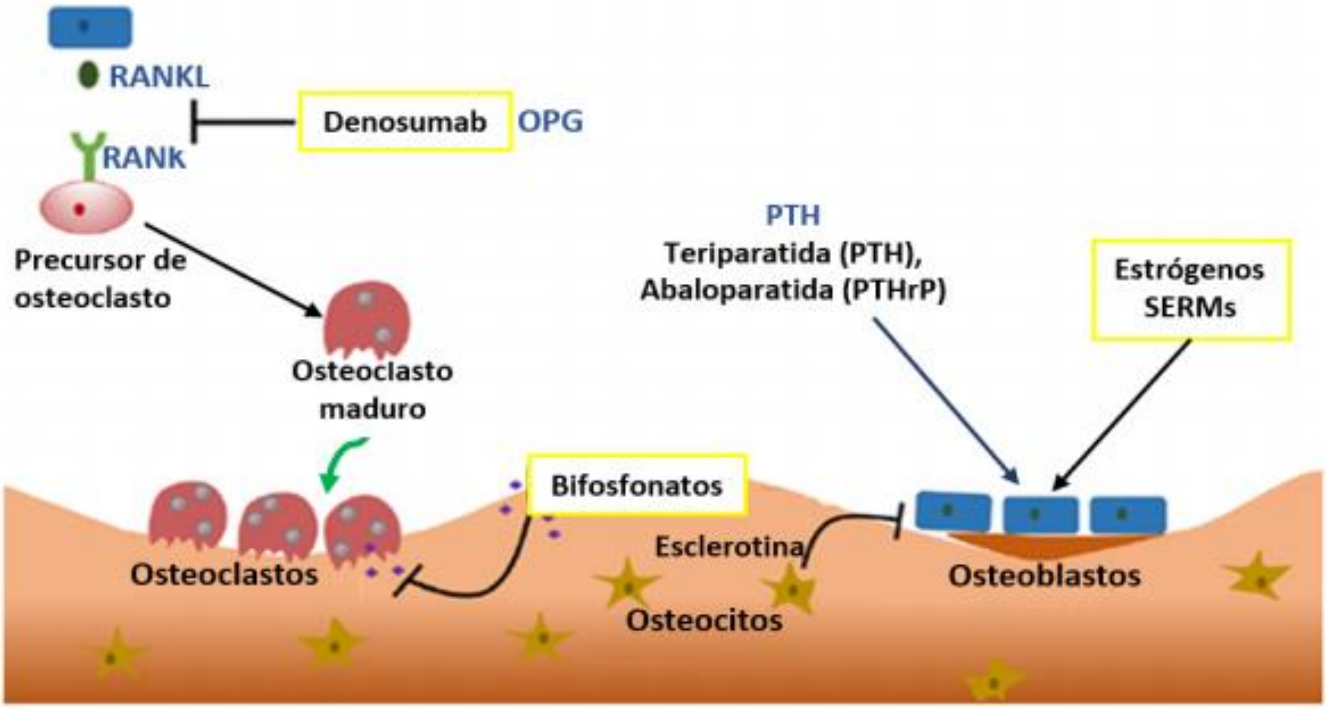
La inmunidad adquirida, no es congénita esta se aprende. El proceso de aprendizaje comienza cuando el sistema inmunológico de la persona encuentra a invasores extranjeros y reconoce sustancias no naturales como los antígenos. Posteriormente, los componentes de la inmunidad adquirida aprenden la mejor forma de atacar a cada antígeno y comienzan a desarrollar una memoria respecto a ese antígeno. También es denominada inespecífica porque dirige su ataque a un antígeno específico que se ha encontrado con anterioridad. Cuenta con la capacidad para aprender, adaptarse y recordar. La inmunidad adquirida necesita tiempo para desarrollarse tras entrar en contacto con un antígeno nuevo. Sin embargo, después el antígeno es recordado, y las respuestas posteriores a ese antígeno son más rápidas y eficaces que las que se produjeron después de la primera exposición (Figura 21) (Delves, 2019).

Figura 20. Células del Sistema Inmune



Nota: Cedillo, López y Gutiérrez (2015).

Figura 21. Respuesta Inmune



Nota: Siverio (2018).

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) son grupos heterogéneos de glucoproteínas que contienen una sucesión constante de aminoácidos elaborados por las células plasmáticas. Están localizadas en las membranas celulares, plasma sanguíneo y líquido orgánico. Las mismas, actúan sobre diferentes reacciones alérgicas generando reacciones citotóxicas y reacciones complejas de hipersensibilidad. Estas inmunoglobulinas (Figura 22) tiene como función principal de unión con el antígeno para formar anticuerpos con la posterior destrucción de microorganismos, imposibilitando el ingreso de patógenos extraños a la célula a la cual estimulan en su eliminación. Además, neutralizan las toxinas microbianas y enzimas participando en la aglutinación de antígenos para facilitar la acción fagocitaria (Yujra, 2011).

Tipos de inmunoglobulinas o anticuerpos.

Inmunoglobulina M.

Este tipo de anticuerpo se produce cuando se encuentra un antígeno determinado por primera vez como un antígeno de un microorganismo infeccioso. Se desencadenada una respuesta

por el primer encuentro con un antígeno es la respuesta inmunitaria primaria. Seguidamente, el anticuerpo IgM se adhiere al antígeno, activa el sistema del complemento y hace que el microorganismo sea más fácil de ingerir. Este anticuerpo IgM está presente en el torrente sanguíneo, no se observa de la presencia de este en tejido (Delves, 2019).

Inmunoglobulina G.

Es una proteína plasmática que juega un papel muy importante en la defensa contra los patógenos que invaden el cuerpo. Es la más abundante y la principal clase de anticuerpos del plasma sanguíneo. Es decir, representa un 80% del total de las inmunoglobulinas séricas en sangre, líquido cefalorraquídeo y peritoneal. Es la única Ig que atraviesa la barrera placentaria lo que provoca inmunidad pasiva al feto. También, res responsable de la respuesta inmunitaria secundaria y presenta elevada capacidad de unión con el antígeno (Parham, 2015).

Inmunoglobulina A.

Este es el anticuerpo predominante en las secreciones ceromucosas y constituye la primera defensa ante las infecciones bacterianas que se presenten en el ser humano. No atraviesa la placenta de la madre, sin embargo, se puede transmitir al recién nacido en el calostro del bebe. Los eosinófilos pueden utilizar la IgA para dirigir la citotoxicidad transmitida por células con dependencia de los anticuerpos (ADCC) (Gallastegui, Bernárdez, Regueira, Dávila y Leboreiro, 2011).

Inmunoglobulina E.

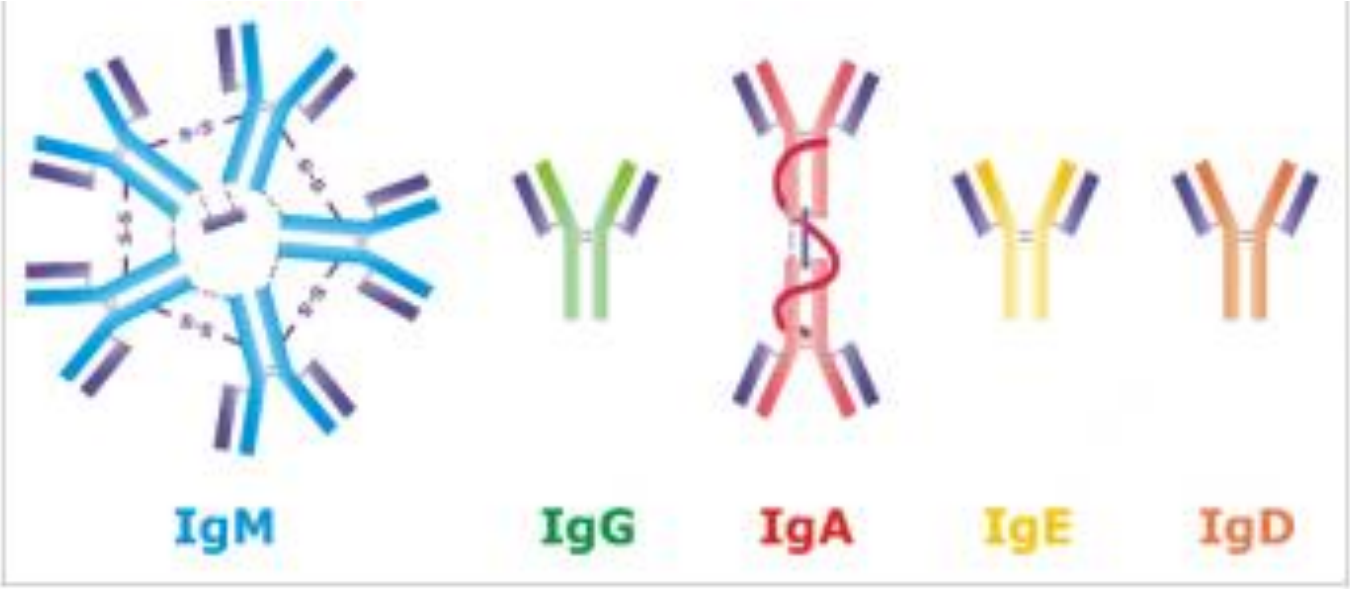
Es una proteína plasmática que se encuentra representando el 0,004% del total de las inmunoglobulinas séricas presentes en el organismo del ser humano. Es la responsable de la hipersensibilidad o shock anafilácticos, alergia atópica y la defensa antiparasitaria, helmintos. Tiene una estructura básica de cuatro cadenas, dos pesadas épsilon y dos ligeras de kappa o lamba. Cabe destacar que esta inmunoglobulina cuenta con una vida media aproximadamente de 2 días (Yujra, 2011).

Inmunoglobulina D.

Este tipo de inmunoglobulina es la que está presente en menor cantidad el plasma. La misma se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B presentes en el organismo del ser humano. Juega un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno, el

cual es reconocido por el sistema inmune. Esto provoca una respuesta para atacar la sustancia que es ajena al organismo (Gallastegui, Bernárdez, Regueira, Dávila y Leboreiro, 2011).

Figura 22. Tipos de Inmunoglobulinas



Nota: Ruiz (2018).

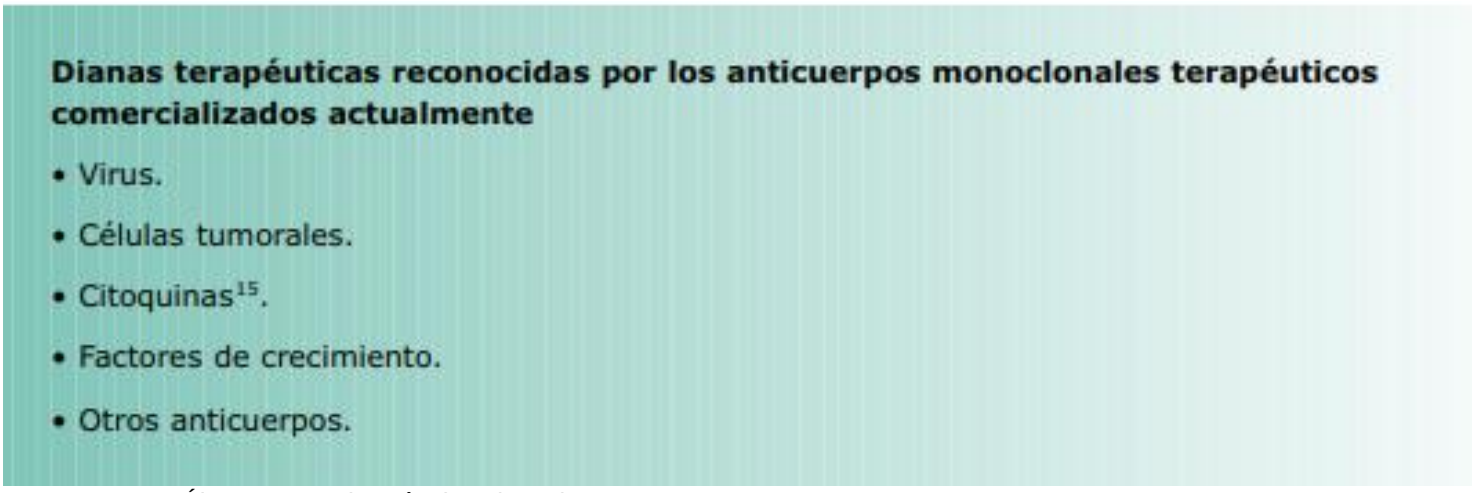
Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son glicoproteínas especializadas, que forman parte del sistema inmune, son producidos por las células B y tienen la capacidad de reconocer un solo antígeno. Son conocidos como una herramienta para el diagnóstico de laboratorio y cuentan con una alta especificidad que permite el abordaje de dianas muy precisas que determinan cambios celulares (Figura 23). Se pueden diseñar distintos tipos de respuestas efectoras para distintas patologías (Bermúdez *et al*., 2019).

Tienen multitud de aplicaciones en la actualidad, tanto en investigación biomédica como en el diagnóstico y tratamiento de numerosas patologías. Esta condición de los anticuerpos monoclonales se debe a su alta especificidad y gran afinidad por la diana terapéutica. En el siglo XX, la elaboración de anticuerpos policlonales quedaba limitada debido a su baja especificidad sobre las dianas terapéuticas, provocando un gran número de rechazos en pacientes. La aparición de la tecnología de la hibridoma en 1975 consiguió anticuerpos monoclonales altamente selectivos y que permite modificar la estructura de las inmunoglobulinas para mejorar su eficacia, manteniendo la especificidad contra su diana terapéutica (Siverio, 2018).

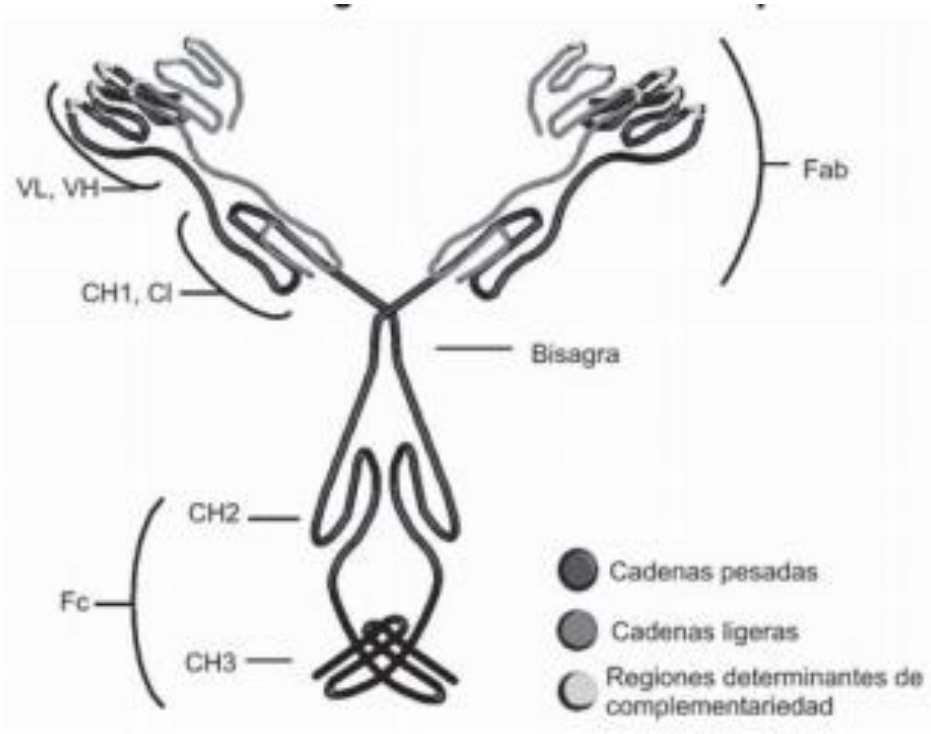
El primer anticuerpo monoclonal terapéutico producido mediante esta tecnología fue muromonab, de origen murino, dirigido frente al antígeno CD3 que se expresa en la superficie de los linfocitos T (Figura 24). Fue aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) en 1986 para el tratamiento del rechazo en pacientes trasplantados. Sin embargo, el empleo de anticuerpos monoclonales murinos obtenidos mediante esta tecnología presentaba importantes limitaciones derivadas de su origen no humano, como su corta semivida plasmática o unas funciones efectoras ineficientes, pero, sobre todo, la producción de anticuerpos humanos frente a las cadenas murinas, que provocaba importantes efectos adversos que limitaban su uso clínico (Villaescuesa, 2007, p.4).

Figura 23. Dianas Terapéuticas de Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos



Nota: Álvarez, Casal y Sánchez (2010).

Figura 24. Estructura General de los Anticuerpos



Nota: Machado, Téllez y Castaño (2007).

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales

Se basa en su capacidad neutralizante cuando están dirigidos contra moléculas solubles, lo que permite disminuir su concentración efectiva, por formación y depuración de los complejos inmunes formados circulantes. En muchos casos el mecanismo que se pone en juego es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, donde las células responsables del efecto son aquellas que presentan un receptor para la región del anticuerpo, como las células NK, los monocitos, los macrófagos y los leucocitos. Otros mecanismos, son por la activación de la vía clásica del sistema complemento y por la inducción de la apoptosis. Por último, pueden ejercer su acción bloqueando la activación de los receptores de membrana. Además de las interacciones de bloqueo receptor/ligando, el entrecruzamiento de los receptores es otro mecanismo de acción que es mediado por la región Fab bivalente de la molécula de anticuerpo (Sánchez, 2013, p. 30).

Tipos de anticuerpos monoclonales

Anticuerpos murinos.

El 100% del anticuerpo es procedente del ratón. Por este motivo las aplicaciones terapéuticas de este tipo de anticuerpos se han visto limitadas debido a la respuesta que es producida por el organismo del ser humano. Asimismo, el sistema inmune del humano reconoce este tipo de

anticuerpo como extraño, generando sus propios anticuerpos frente a estos. Existen por lo menos tres tipos de anticuerpos monoclonales terapéuticos de esta categoría en el mercado (Álvarez, Casal y Sánchez, 2010).

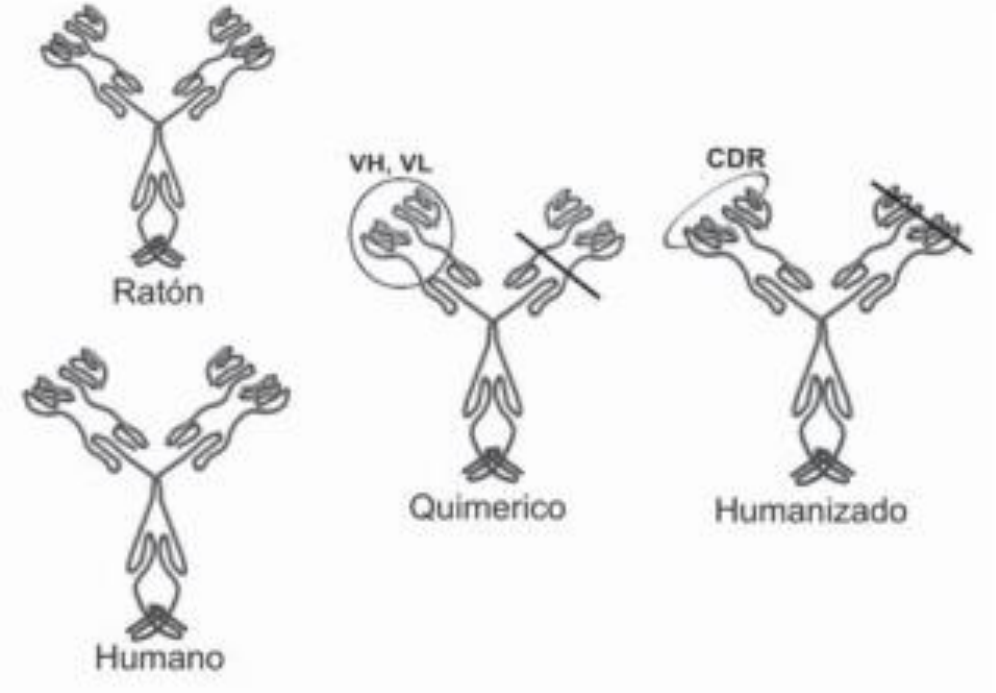
Anticuerpos quiméricos.

En este tipo de anticuerpo, un fragmento contiene la secuencia aminoacídica que corresponde a la región variable de reconocimiento antigénico del ratón. De igual manera, otro fragmento contiene la secuencia aminoacídica de la región constante humana. Asimismo, se pueden formas quimeras donde la secuencia variable corresponde a un anticuerpo y la región efectora sea reemplazada por una secuencia de otra molécula (Sánchez, 2013).

Anticuerpos humanizados y humanos.

En este tipo de anticuerpo solamente las regiones CDR de las partes variables de los anticuerpos proceden del ratón. La otra parte del anticuerpo es de origen humano. Actualmente existen 10 anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializándose para tratar distintas patologías. También se encuentran los anticuerpos humanos, que son en su totalidad de origen humano y así reducen el riesgo de producir una respuesta inmune del organismo (Figura 25) (Álvarez, Casal y Sánchez, 2010).

Figura 25. Tipos de Anticuerpos



Nota: Machado, Téllez y Castaño 2012.

Aplicaciones Generales de los Anticuerpos Monoclonales

Al presentar una alta especificidad y afinidad a una molécula blanco permite su utilización como herramientas en investigación biomédica y clínica. Entre ellas se encuentran, detectar y cuantificar niveles de expresión de genes, determinar la localización de la expresión de genes a nivel celular, subcelular y en los tejidos. Asimismo, identificar las interacciones moleculares con los productos de genes e identificación de marcadores fenotípicos únicos de un tipo celular particular. También en el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas al permitir la detección de antígenos y anticuerpos específicos en la circulación o tejidos usando anticuerpos monoclonales. Y como marcadores específicos para el diagnóstico por imágenes. De igual manera, se usan en la detección de tumores mediante técnicas inmunológicas de diagnóstico (Machado, Téllez y Castaño, 2007).

Métodos principales de obtención de Anticuerpos Monoclonales

Los avances en la investigación de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diferentes enfermedades como son el cáncer o enfermedades inflamatorias se deben a la mejora en las tecnologías de producción y a la fragmentación de anticuerpos (mediante la tecnología del ADN recombinante se obtienen fragmentos de anticuerpos que contienen solamente la región Fab dotándolos de mayor accesibilidad) y a los avances en Biología Molecular que permiten aislar dianas terapéuticas específicas. La producción de anticuerpos monoclonales se ve limitada por la dificultad de seleccionar dianas específicas porque en muchas ocasiones se desconocen las rutas bioquímicas implicadas en los mecanismos causantes de la enfermedad. Sabemos que, en humanos, los anticuerpos son secretados por los linfocitos B ante la presencia de una sustancia extraña. De la misma manera ocurre en animales (Siverio, 2018, p. 7).

Generación de hibridomas.

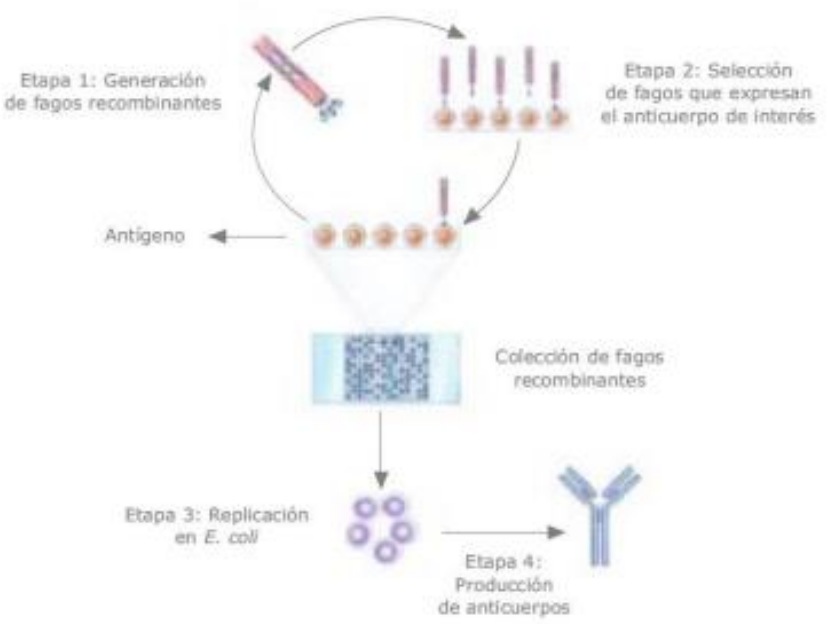
El primer paso implica inyectar un ratón con el antígeno de interés a fin de generar una respuesta inmune específica. A continuación, el animal produce células plasmáticas las cuales se extraen a partir del bazo. Sin embargo, las mismas se mueren rápidamente luego de ser extraídas del organismo ya que tienen un tiempo de vida media muy corto. El segundo paso, consiste en convertir a las células plasmáticas obtenidas en células inmortales mediante fusión con células

tumorales. Para esto se emplean células plasmáticas inmortales derivadas de mieloma múltiple, las cuales son incubadas con las células plasmáticas en presencia de polietilenglicol, el cual fusiona las membranas plasmáticas de células adyacentes. Este proceso fusiona las células creando células híbridas denominadas hibridomas, las cuales conservan la capacidad de producir anticuerpos específicos, pero también poseen las propiedades replicativas de las células tumorales (Fernández, 2018).

Anticuerpos en superficie de fagos (Phage-Display).

La comodidad con la que se pueden seleccionar clones específicos por un blanco particular a partir de bibliotecas de péptidos o anticuerpos es fundamental. El rápido enriquecimiento de los clones de la biblioteca que codifican los polipéptidos específicos se logra mediante la incubación de la biblioteca de fagos con una molécula diana, seguida de la eliminación de los fagos que no reaccionan y la amplificación de los clones reactivos en las bacterias huésped. Normalmente, de tres a cinco rondas de selección son suficientes para enriquecer las secuencias polipeptídicas de unión. La estructura primaria del polipéptido correspondiente a cada clon se deduce luego mediante secuenciación del DNA codificante correspondiente, presente en el interior del fago que lo codifica, y en las células bacterianas huésped que producen dicho fago. De esta manera, se pueden crear, amplificar, almacenar y analizar bibliotecas con gran diversidad contra una molécula de interés (Figura 26) (Vanrell, 2019, p.7).

Figura 26. Producción de Anticuerpos Monoclonales Mediante Phague-Display



Nota: Siverio, 2018.

Tecnología del ribosoma display (Ribosome Display).

Ribosomal Display es una tecnología basada en la síntesis de fragmentos de anticuerpos monoclonales in vitro a través de los ribosomas. El primer paso es el aislamiento de los genes de los anticuerpos humanos utilizando la técnica de PCR. Los genes se copian a partir de este procedimiento y se obtienen numerosas copias de anticuerpos. Posteriormente se transcribe el ADN. El ARNm obtenido es incubado junto a ribosomas que lo leen y se sintetizan los anticuerpos formando un complejo ribosoma-ARNm anticuerpo. Por último, se ponen en contacto el complejo y la diana específica seleccionándose y aislándose el anticuerpo específico contra el antígeno. A partir de la técnica RT PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa Reversa: permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN a partir del ARNm) es posible obtener la secuencia genética para posteriores clonajes (Siverio, 2018, p.12).

Química Medicinal

La química medicinal es una disciplina que se basa en la química involucrando tanto aspectos farmacéuticos, médicos y biológicos. Además, involucra invención, descubrimiento, diseño, identificación y preparación de compuestos biológicamente activos. Asimismo, estudia su metabolismo, interpreta el modo de acción a nivel molecular y la construcción de la estructura – actividad. Así, entre sus principales objetivos se encuentra el diseño de nuevos compuestos y posibles modificaciones que puedan proporcionar compuestos más efectivos con menos efectos secundarios. Por lo que, la modificación estructural de un medicamento existente puede proporcionar un medicamento nuevo con propiedades mejoradas (Bocanegra *et al*., 2014*).*

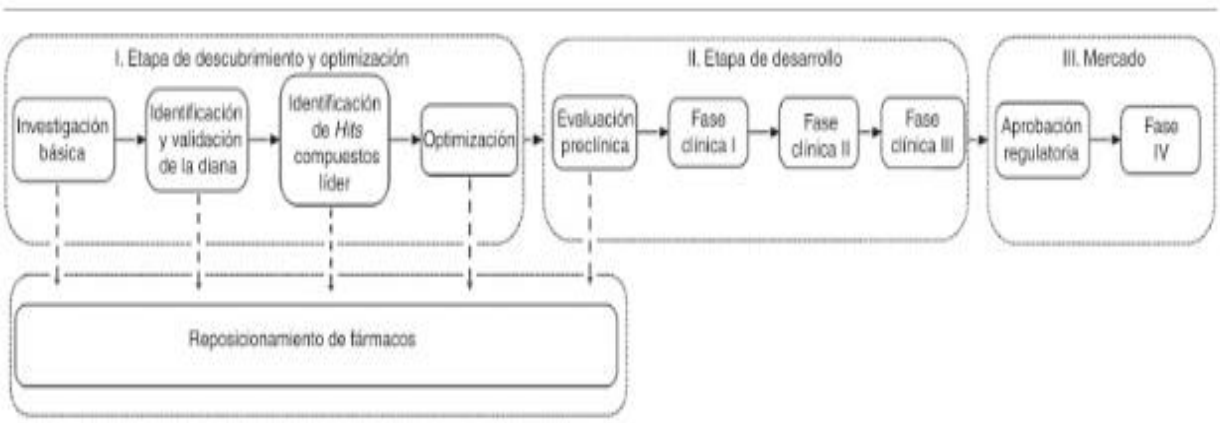
Descubrimiento de Nuevos Fármacos

El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo, el cual inicia con la identificación de compuestos que se unen a un blanco que presenta actividad biológica o terapéutica. Esas moléculas son llamadas hits, por consiguiente, se debe encontrar compuestos que tengan propiedades farmacéuticas con baja toxicidad, solubilidades adecuadas llamados cabezas de serie. Además, los hits son encontrados por tamizaje de un número de moléculas, mientras que la cabeza de serie se desarrolla a partir de hits con modificaciones químicas (Saldívar, Prieto y Medina, 2017).

Asimismo, se reconoce que el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos les un procedimiento que abarca mucho tiempo es costoso y conlleva una serie de riesgo. El ciclo típico de descubrimiento y desarrollo de medicamentos, desde que se propone el concepto hasta el mercado, lleva alrededor de 14 años, y el con un precio oscilante entre 0.8 y 1.0 mil millones de dólares. Las inversiones en el desarrollo de nuevos medicamentos van aumentando significativamente en las últimas décadas, la producción de estos medicamentos no es proporcional a la inversión debido a la baja eficacia y la alta tasa de fallo que se presenta en el descubrimiento de medicamento (Ou-yang, Kong, Liang, Luo y Jiang, 2012).

Por ende, las etapas de desarrollo de un medicamento en un método clásico (Figura 27), inicia con el proceso de investigación de las causas de la enfermedad, por lo que se puede llevar a una identificación de una o varias dianas moleculares asociadas a la enfermedad. Asimismo, se identifican los compuestos activos con la diana molecular y la optimización a nivel biológico. Sin embargo, los compuestos se someten a evaluaciones experimentales de ensayos en líneas celulares y si pasan las etapas son aprobados para su uso clínico en humanos (Saldívar *et al*., 2017).

Figura 27. Etapas de Desarrollo de Fármacos por el Método Clásico



Nota: Saldívar *et al.,* (2017).

Diseño de fármacos asistidos por computadora

Este tipo de diseño es cada vez más importante en la investigación y en el desarrollo de medicamentos, se ha favorecido un número de aplicaciones exitosas a nivel computacional para el desarrollo de fármacos actualmente en el mercado. Asimismo, distintos métodos que se emplean en estos diseños pueden transferirse a otras áreas de la química. En efecto, el diseño de fármacos

asistidos por computadoras (DIFAC), está conformados por un modelado molecular, quimio informática y químicas tanto computacional o teórica. Sin embargo, a pesar de los avances en el desarrollo de programas computacionales de fácil acceso, la practica incorrecta de estos métodos de cómputo puede llegar a crear falsas expectativas de que se pueden diseñar fármacos solo apretando botones o por sí solos (Medina, Fernández y Naveja, 2015).

También, las herramientas computacionales proporcionan rapidez y menos costo para el desarrollo de nuevos fármacos en la medicina y la farmacia, relacionando las estructuras químicas de las moléculas con su actividad biológica. Por ende, los métodos *in sillico* están aplicados al diseño de moléculas, cálculo de descriptores y la implementación de técnicas estadísticas e informáticas. Asimismo, Para el desarrollo de nuevos fármacos se necesita un manejo adecuado de los programas y herramientas computacionales que permiten el desarrollo de estos modelos moleculares (Naranjo y Salcedo, 2018).

Métodos Computacionales

Acoplamiento molecular (DOCKING).

El acoplamiento molecular llamado popularmente como docking, es una técnica de mecánica molecular que se utiliza ampliamente para predecir energías y distintos modos de enlace entre los ligandos y proteínas. Aporta información de gran utilidad para que se realice el estudio de nuevos compuestos que poseen efectos terapéuticos. Usualmente se considera la mejor pose, la que cuenta con menor energía de unión. De la misma forma, es conveniente tener en cuenta que los campos de fuerza empleados en esta mecánica llevan a algunas aproximaciones que conducen a resultados no tan reales (Velásquez, Drosos Gueto, Márquez y Vivas, 2013).

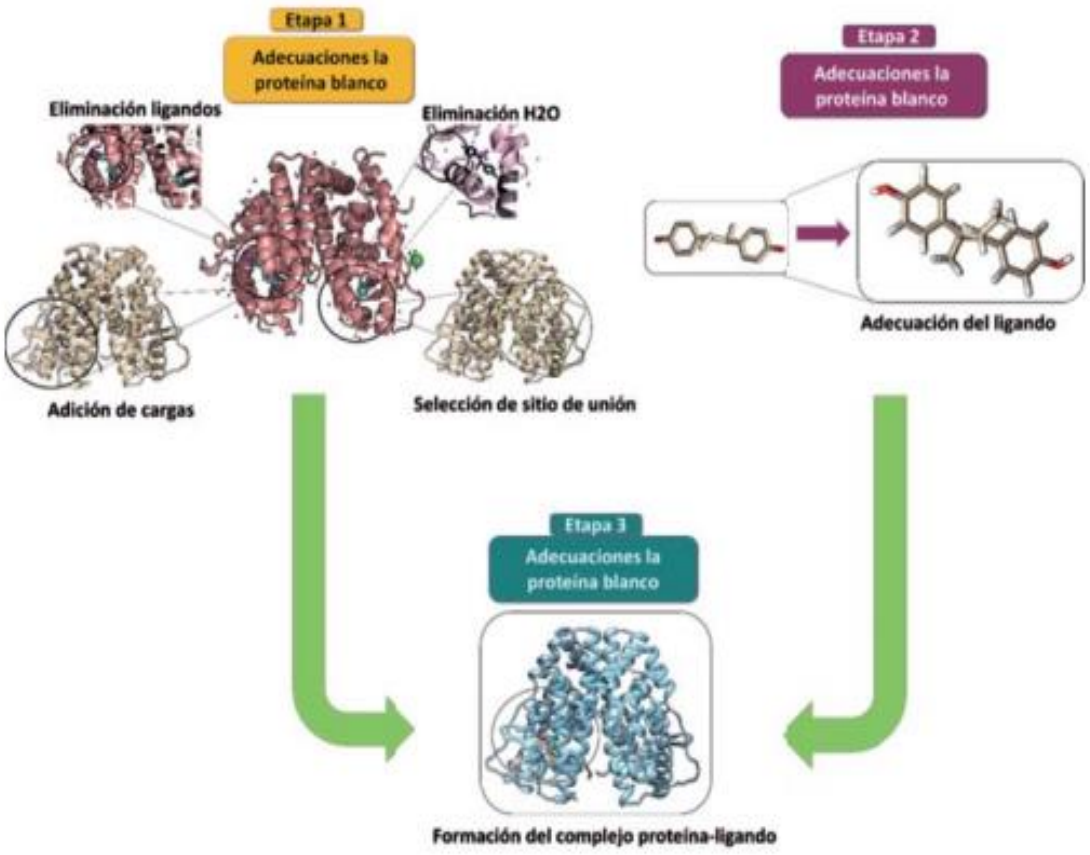
Asimismo, emplea dos algoritmos por separado. Un primer algoritmo de muestreo que predice todas las configuraciones o conformaciones estructurales que el ligando puede asumir dentro de un sitio activo en el blanco proteico, y un segundo algoritmo con una función de puntuación que predice las energías de unión entre el ligando y el receptor para cada una de las configuraciones establecidas por el primer algoritmo. Luego, con base en la función de estos dos algoritmos, todas las configuraciones de unión del ligando y su receptor son clasificadas, de acuerdo con sus energías de unión. Por tanto, las funciones de puntuación son capaces de filtrar compuestos a partir de grandes bases de datos en una búsqueda virtual, donde la configuración de un compuesto con el más alto puntaje debería corresponder a la configuración con una energía de

unión más favorable, para que este compuesto pueda ser considerado como un potencial lead (Ballón y Grados, 2019, p. 57).

Etapas de la metodología del docking.

En la primera etapa, se realiza una obtención e identificación de la estructura tridimensional del blanco, en las bases de datos de estructuras tridimensionales de proteínas (Protein Data Bank). Seguidamente, la fase de preparación molecular, las adecuaciones más comunes que se hace son: adición de átomos de hidrogeno y por último, identificación del sitio de unión en el blanco, para esto se debe tomar en cuenta toda la información experimental sobre la proteína blanco. En la segunda etapa, se inicia con la búsqueda y obtención de ligandos (moléculas terapéuticas) a fines al sitio determinado, seguidamente se da la preparación molecular de ligandos, al igual que la proteína blanca y en tercera etapa: se realiza la formación de complejos proteína blanco-ligandos y evaluación de los complejos formados y un análisis y validación de resultados (Figura 28) (Carranza, Segura, Cárdenas y Herrera, 2019).

Figura 28. Etapas de la Metodología Docking



Fuente: Carranza, Segura, Cárdenas y Herrera (2019).

Modelo farmacofórico.

En cuanto a un modelo farmacofórico es una representación abstracta de requerimientos estructurales que deben presentarse en el sitio activo de la proteína/receptor para lograr reconocer la molécula. Asimismo, esta descripción incluye desde átomos donadores hasta la distancia y ubicación espacial de cada elemento. Por otra parte, el descubrir de nuevos núcleos alternativos es útil para que la selectividad aumente o que se pueda mejorar el perfil farmacocinético de una sustancia. Además, se confiere que la actividad biológica de una molécula está dada por las relaciones que presenta entre estructura – actividad y que las mismas pueden presentar limitaciones importantes (Prieto y Medina, 2018).

Por otra parte, los modelos farmacofóricos cuentan con ventajas como que se permite la identificación de estructuras diversas cuando se cumpla con los requerimientos. Además, se puede utilizar como criterio de orientación cuando se necesita redefinir un resultado dado en un acoplamiento molecular. Pero cuanto con una desventaja principal que es que, al ser un modelo robusto, debe contar con una mayor cantidad de información del receptor e inhibidores para poder mantener su vigencia (Prieto y Medina, 2018).

Cribado virtual.

El cribado virtual consiste en un filtrado computacional de moléculas sintéticamente accesibles que se encuentran en bases de datos. Esto con el fin de poder seleccionar candidatos potenciales de fármacos a partir de ellas. Está conformado por varios métodos computacionales para lograr esa selección. Estos cuentan con filtros que se aplican secuencialmente depende de los requerimientos computacionales de cada método y la información que se necesita. Así se busca reducir las variaciones teóricas estructurales con el fin de enfocarse en los mejores candidatos de fármacos para su posterior optimización. Por lo tanto, se busca enriquecer moléculas con propiedades deseables y descartar las que no cuenten con las mismas (Cuanalo, Merino y Scior, 2010).

Reposicionamiento de fármacos.

Así mismo, el Reposicionamiento de fármacos, es un área de diseños de fármacos por tamizaje virtual (SBVS) que han tomado relevancia, el cual acelera el proceso de descubrimiento

de nuevos usos de agentes terapéuticos existentes, lo cual, reduce significativamente el costo y tiempo en su desarrollo. Debido a que los fármacos evaluados por esta alternativa han pasado por las diversas etapas del desarrollo clínico, por lo tanto, ya se conocen los perfiles de seguridad y farmacocinética, lo que reduce el riesgo en comparación con otras estrategias. Aunque existen diferentes estrategias para la selección de fármacos para su reposicionamiento, una de tantas está basado en el conocimiento previo, otra por serendipia o ensayos HTS, a diferencia, el reposicionamiento virtual tiene un enfoque racional, exhaustivo y sistemático (Carranza, Segura, Cárdenas y Herrera, 2019, p.51).

Quimio informática.

La quimio informática se basa en la búsqueda de nuevos medicamentos, donde su objetivo principal terapéuticamente es llamado farmacóforo, se utiliza un modelo de dos estrategias de análisis virtual llamado llave- cerradura. Así los análisis de acoplamiento parten de una relación esféricas con el farmacóforo, mientras tanto el análisis de similitudes no necesita mucha información del objetivo terapéutico, ya que parte de una búsqueda de homologías de moléculas con una actividad comprobada. Por lo tanto, en ambas situaciones de análisis se basan en la información fisicoquímica de moléculas llaves para la creación de imágenes 3D que se superpone sobre el farmacóforo del objetivo terapéutico que se utiliza llamado cerradura (Peniche, 2011).

De igual importancia se cuenta con distintos tipos de aproximaciones quimio informáticas, siendo las tres principales el diseño basado en el ligando o farmacóforo, acoplamiento del objetivo terapéutico y la cuantificación de las relaciones entre las propiedades de la estructura y actividad, cabe destacar que estas nuevas tecnologías permiten un mejor uso de los recursos y del tiempo invertido en el proceso de identificación, desarrollo y optimización de nuevos medicamentos (Peniche, 2011).

De igual importancia, la cuantificación de las relaciones entre las propiedades de la estructura y actividad o modelos (QSAR), son una serie de ecuaciones matemáticas que relaciona la actividad biológica con información fisicoquímica de una estructura o por medio de descriptores moleculares. Sin embargo, se debe de cumplir una serie de parámetros para la creación de un modelo QSAR. Primeramente, seleccionar un numero de moléculas con valores conocidos en su actividad biológica y calcular algunos de sus descriptores moleculares ya sea de tipo fisicoquímico, constitucional o geométrico. Así estos descriptores se usan como variables independientes en la

ecuación QSAR y tomando como variable independiente la actividad biológica en función con los descriptores antes calculados. Por lo tanto, este modelo obtenido permite encontrar las propiedades que afectan la actividad biológica (Ensuncho, Robles y Figueredo, 2017).

Análogos Moleculares

Es llamada en sus primeras etapas como descubrimiento de fármacos y comprende desde la identificación y validación del blanco molecular. Por consiguiente, se llega hasta la identificación de sustancias químicas que logren inhibir el blanco seleccionado. Las técnicas que existen actualmente permiten evaluar con rapidez decenas a cientos de miles de compuestos frente a un blanco molecular. Seguidamente se pueden utilizar técnicas computacionales, es decir, in sillico para seleccionar de una manera más racional qué compuestos evaluar experimentalmente (Alberca, 2018).

Dianas Farmacológicas

Las dianas farmacológicas se definen como estructuras moleculares que hace de nexo entre fármacos que han sido administrados con fin de tratar una determinada enfermedad o algún estado transitorio de la misma y el efecto clínico logrado. Son proteínas que comprenden un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Así las dianas farmacológicas comprenden desde enzimas sustratos, metabolitos, proteínas, receptores, transportadores de proteínas, canales iónicos, DNAs/RNAs y ribosomas y las dianas de los anticuerpos monoclonales, en otras palabras, todas las estructuras que pueden ser modificadas por una molécula de tipo fármaco, sin embargo s debe tomar en cuenta que no todos los fármacos actúan en una interacción directa con productos del genoma humano, el 88% si interacciona de esa forma (Pujadas, 2014).

De igual importancia, Drews y Ryser fueron los primeros en estimar en 417 el número de receptores, enzimas, canales iónicos y otro tipo de dianas en el cuerpo humano para las cuáles la industria farmacéutica ha generado fármacos con acción terapéutica. Posteriormente, en 2002, después de secuenciarse el genoma humano, Hopkins y Groom identificaron 120 dianas moleculares para productos farmacéuticos los cuáles ya se comercializaban. Analizando bases de datos y literatura, también identificaron 399 dianas que unían compuestos pequeños. Poco más tarde, en el 2006, fue Imming quien estimó en 218 las dianas moleculares para fármacos ya aprobados. Pero en el mismo año, Overington dio unos números algo mayores: 324 dianas

moleculares para fármacos ya aprobados, 266 de las cuales están codificadas en el genoma humano (Pujadas, 2014, p.15).

Receptores

Los receptores farmacológicos se han extendido en una gran cantidad de especialidades médicas como endocrinología ya que explican aspectos de la regulación biológica. Así, al caracterizarse los receptores para fármacos se abre la posibilidad de comprender las bases moleculares para que se logre la acción farmacológica. Además, los receptores determinan las relaciones cuantitativas de la concentración del fármaco y los efectos terapéuticos del mismo, ya que la afinidad del receptor para unirse con el fármaco determina la concentración necesaria para formar complejos fármaco- receptor. Igualmente, los receptores explican la selectividad de la acción farmacológica, debido al tamaño, forma y carga eléctrica del fármaco, definen si pueden unirse al receptor (Katzung y Trevor, 2012).

Tipos de receptores.

Receptores intracelulares.

Los receptores intracelulares son aquellos que se logran ligar mensajeros químicos liposolubles y por medio de esa unión regulan la expresión genética los cuales se presentan en el núcleo. Igualmente pueden encontrarse en la membrana de las organelas, para entender el mecanismo de estos receptores se debe conocer de la regulación de la expresión genética. Por ende, la síntesis de una proteína a partir de un gen esta dado por una regulación de la transcripción y una regulación de la traducción (Ulate y Hun, 2010).

Receptores con canales iónicos.

Los receptores con canales iónicos son los que se presentan a nivel de sinapsis químicas entre células eléctricamente excitables ya sea entre dos neuronas o entre una neurona y una célula muscular. Además, el ligando o mensajero que se une a este tipo de receptores debe ser un neurotransmisor. En ocasiones estos receptores cuentan con un canal iónico incorporado y en otras ocasiones no, por ende, en este último tipo, la señalización intracelular ocurre por medio de proteínas G (Ulate y Hun, 2010).

Receptores acoplados a proteínas G.

Los receptores acoplados a proteínas G, ejercen su acción asociándose a una familia de proteínas heterotriméricas, es decir, formadas por subunidades alfa, beta y gamma. Y, los cuales tienen la capacidad de unirse e hidrolizar GTP. Así estos receptores al activarse sufren cambios conformacionales que son transmitidos a las proteínas G, las cuales, seguidamente, inician el ciclo de activación- inactivación asociado a la unión e hidrolisis de GTP. Cabe destacar que los estos receptores constituyen una gran familia desde receptores para olores hasta los principales neurotransmisores (García, 2011).

Receptores tirosina- quinasa.

Los receptores tirosina-quinasa tienen una gran importancia fisiológica mediando funciones vitales para la célula como la regulación de la proliferación y diferenciación, supervivencia y modulación del metabolismo celular. Decenas de moléculas de señalización funcionan con este tipo de receptores, entre ellas abundan factores de crecimiento y citoquinas (Factor de Crecimiento Neuronal (NGF), el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)) así como también utilizan estos receptores algunas hormonas importantes por ejemplo eritropoyetina, insulina, hormona de crecimiento-prolactina-(Díaz,-2015,párr.1).

Ligandos

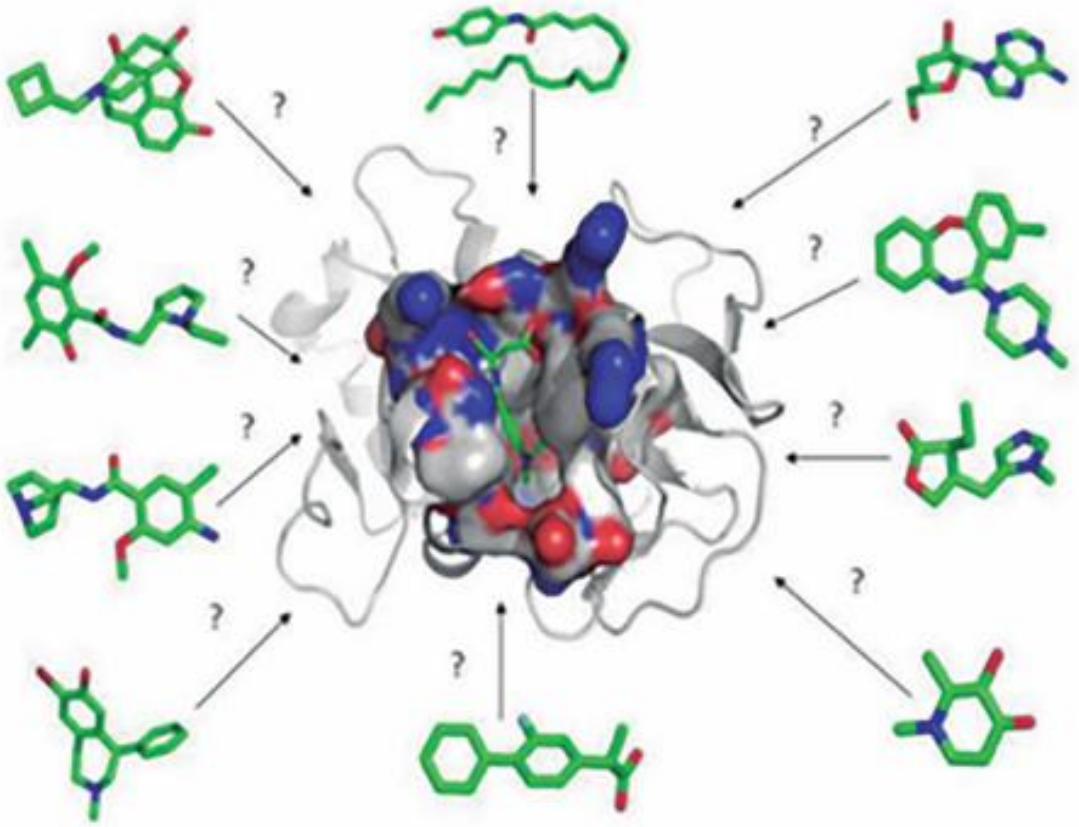
La química tiene como objeto el estudio de los compuestos en un grupo de moléculas, átomos o iones que se denominan ligandos que rodean un ion o átomo central. Los ligandos pueden ser desde proteínas, esteroides y moléculas pequeñas como por ejemplo óxido nítrico. De este modo, se cuenta con distintos tipos de ligandos que son producidos por células señalizadoras e interactúan con receptores tanto interior como exteriormente de las células diana (Torres, 2010).

Tipos de ligandos.

Entre los ligandos que logran entrar dentro de las células, están las hormonas esteroides, estos son ligandos hidrofóbicos pueden unirse a los receptores intracelulares del núcleo. Ejercen su acción por medio de dicha unión principalmente de receptores nucleares de factores de transcripción como receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona (Figura 29). Además, todos esto0s receptores comparten estructuras similares y se ha observado que todas las hormonas esteroideas inducen a efectos que no parecen necesitar de la actividad transcripcional de receptores clásicos (Bottino y Lanari, 2010).

Por otra parte, los ligandos que se unen al exterior de la célula son polares y no pueden atravesar la membrana y se unen a los receptores de las superficies celulares. Son ligandos más grandes son los peptídicos como los neurotransmisores y factores de crecimiento. Pueden ser moléculas grandes e igualmente moléculas orgánicas y de un tamaño menor. Además, estos pueden comportarse como bases de Lewis, es decir cada electrón cede un átomo central generalmente a un metal (Parada, 2012).

Figura 29. Representación de Diferentes Ligandos Dispuestos Alrededor



Nota: Ballón y Grados (2019).

Diferenciación entre moléculas activas y señuelos

No existe un algoritmo o software de modelos de acoplamiento molecular para la predicción de la configuración correcta de unión entre un ligando y su blanco proteico, ni para la determinación de la energía libre de unión. Los algoritmos de acoplamiento molecular se calibran empleando un conjunto de complejos experimentales de ligando-proteína que sirven como “modelos de

entrenamiento". Así, la exactitud de los programas de acoplamiento molecular es altamente dependientes del conjunto y tipo de modelos de entrenamiento utilizados (Ballón y Grados, 2019).

Es significativo confirmar que el software de acoplamiento empleado para la selección virtual sea capaz de replicar el modo de unión de inhibidores experimentales conocidos para la clase de receptor en estudio. Para optimizar el enriquecimiento de ligando en un contexto de búsqueda virtual, el algoritmo de acoplamiento seleccionado debe validarse adecuadamente para la clase de receptor bajo investigación (Lim, Rahman y Tejo, 2011).

Una estrategia y métrica muy útil de evaluación comparativa para medir el éxito de un programa de acoplamiento molecular. Es la capacidad de diferenciar las moléculas activas reales de los señuelos. Por medio de base de datos de señuelos útiles mejorados y puede generar señuelos para un compuesto activo. Está basada en propiedades químico-informáticas que incluyen peso molecular, logP, número de enlaces rotativos y número de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno. Así, como estos señuelos no están destinados a unirse al blanco proteico, son topológicamente distintos de los inhibidores activos, por lo que sirven como controles negativos adecuados. El rendimiento del programa de acoplamiento puede ser evaluado por su capacidad de clasificar los activos verdaderos por encima de los ligandos señuelo (Mysinger, Carchia, Irwin y Shoichet, 2012).

Filtros de "druglikeness" Lipinski, Ghose, Veber y Muegge

La regla de Lipinski, también llamada la regla de los 5 es altamente aceptada para detectar y predecir el comportamiento de las sustancias relacionado a la permeabilidad de las sustancias biológicas. Esta regla deriva de un análisis de más de 2245 sustancias candidatas a fármacos y que se encontraban en fase II. Esta regla predice que, si un compuesto viola 2 o más de postulados tendrá problemas de absorción, los cuatro postulados son los siguientes: peso molecular menos a 500 Da, número de donadores de hidrógeno menor o igual a 5, número de aceptores de hidrógeno menor o igual a 10 y un Log P menor a 5 (Azcárate, 2018).

El filtro de Ghose es el encargado del estudio de LogP, peso molecular, refractividad molar y el número de átomos totales. Se considera de todos los filtros de druglikeness el más estricto en cuanto a los rangos que cumplen los parámetros fisicoquímicos. Entre los criterios a cumplir se encuentra masa molar: 160-480 Da (rango preferencia 230-390 Da), Log P: -0,4- 5,6 (rango de

preferencia de 1,3 a 4,1), refractividad molar: 40-130 (rango de preferencia 70-110). (Ghose, Viswanadhan y Wendoloski, 1999).

Con respecto al filtro de Veber, este filtro se encarga del estudio del número de enlaces rotables, el área polar superficial y el número de aceptores y donadores de hidrógeno. Es de suma importancia analizar la biodisponibilidad oral de un medicamento la cual va en dependencia a la masa molecular. Debe contar con criterios como el área polar superficial menor a 140 Å, número de aceptores y donadores de H: menos 12, enlaces rotables menos de 10 (Cheng *et al*., 2002).

Para finalizar, el filtro de Muegge, se basa en los fármacos que son menos funcionales, moléculas que incluyan grupos como cetonas, hidroxilo y amina garantiza capacidades de enlaces de hidrógeno son esenciales para interacciones medicamentosas específicas con sus objetivos y se encarga del estudio del peso molecular, la cantidad de anillos, los átomos de carbono, el LogP, el número de aceptores y donadores de hidrogeno, los enlaces rotables y el área polar superficial. Debe cumplir criterios como una masa molar: 200-600 Da, Log P: -2-5, área polar superficial menor a 150 Å, número de aceptor de H: menos de 10, número de fonadores de H: menos de 5 cantidad de enlaces rotables: menos de 15 (Toloyi, Maiyoh y Tuei, 2019).

Farmacodinamia

Se conoce como farmacodinamia al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción para efectuarlos. Es decir, los efectos del fármaco en el organismo. Las acciones farmacológicas se llevan a cabo mediante las interacciones de los fármacos con sus receptores, entendido por “receptor” a aquellas macromoléculas celulares con las que el fármaco se une para iniciar sus efectos y provocar una respuesta. Es fundamental hacer notar que los fármacos no crean efectos ni funciones nuevas, tan sólo modulan las funciones fisiológicas intrínsecas de una célula, tejido u órgano. De igual manera, el órgano en el que se produce la acción cuyo efecto se mide se designa como “efector” (Andrade y Mora, 2014).

Fármaco Antagonista

Un fármaco es una sustancia utilizada en la prevención o tratamiento de una enfermedad. Un fármaco antagonista se caracteriza por tener una afinidad por su receptor farmacológico, pero no tienen actividad intrínseca. Es decir, no generan ningún efecto o respuesta biológica. Puede ser

un antagonismo competitivo y no competitivo. Así, el antagonismo competitivo es cuando el agonista y el antagonista compiten por un mismo sitio receptor (García, 2010).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El enfoque cualitativo de la investigación según Hernández, Fernández y Baptista (2014), se guía por áreas o temas significativos que presenta la investigación, puede darse el desarrollo de preguntas e hipótesis en el tiempo que conlleve la investigación. Asimismo, se basan en explorar, describir y luego generar perspectivas teóricas, se utiliza evidencia o información simbólica verbal, o también en forma de texto o de imágenes, por ende, este tipo de enfoque busca la dispersión o expansión de los datos o información.

En la presente investigación cuenta con un enfoque mixto, a nivel cualitativo se ve reflejada por medio de explicación de las principales causas e implicaciones en la salud que provoca la osteoporosis, todo eso por medio de una revisión bibliográficas de artículos científicos e igualmente se realizará una biblioteca de moléculas, donde se analizarán las propiedades fisicoquímicas para encontrar la mejor molécula para un posterior diseño de un fármaco.

Con relación al enfoque cuantitativo, Hernández, Fernández y Baptista (2014, p.4), afirman que un enfoque cuantitativo utiliza la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico, con el fin establecer pautas de comportamiento y probar teorías, es secuencial y probatorio. Cada etapa precede a la siguiente y no podemos “brincar” o eludir pasos. El orden es riguroso, aunque desde luego, podemos redefinir alguna fase. Parte de una idea que va acotándose y, una vez delimitada, se derivan objetivos y preguntas de investigación, se revisa la literatura y se construye un marco o una perspectiva teórica.

Por otra parte, la investigación cuenta con un enfoque cuantitativo, debido a que se realizará el diseño de un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG, esto por medio de herramientas computacionales que permitirán el análisis de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas leads y posteriormente se examinarán los resultados para conocer la capacidad de reducción de la osteoclastogénesis.

Diseño de la investigación

El diseño explicativo secuencial se caracteriza por una primera etapa en la cual se recaban y analizan datos cuantitativos, seguida de otra donde se recogen y evalúan datos cualitativos. La mezcla mixta ocurre cuando los resultados cuantitativos iniciales informan a la recolección de los datos cualitativos. Cabe señalar que la segunda fase se construye sobre los resultados de la primera. Finalmente, los descubrimientos de ambas etapas se integran en la interpretación y elaboración del reporte del estudio. Se puede dar prioridad a lo cuantitativo o a lo cualitativo, o bien, otorgar el mismo peso, siendo lo más común lo primero (CUAN). Un propósito frecuente de este modelo es utilizar resultados cualitativos para auxiliar en la interpretación y explicación de los descubrimientos cuantitativos iniciales (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 554).

Los estudios explicativos secuenciales van más allá de la descripción de conceptos o fenómenos o del establecimiento de relaciones entre conceptos; es decir, están dirigidos a responder por las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales. Como su nombre lo indica, su interés se centra en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta o por qué se relacionan dos o más variables (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 95).

Según Mandeville (2012), un diseño experimental, es una investigación que se encuentra bajo el control del investigador. El material investigado y variables como los procedimientos de medición utilizados son definidos por el investigador. El término “diseño experimental” trata de la asignación de las unidades experimentales y en los cuales los objetivos de la investigación llevan a cuestiones más específicas, por lo tanto, se debe definir que variables quiere investigar específicamente del tema escogido.

Esta investigación posee dos tipos de diseño, a nivel experimental se buscará el diseño de un fármaco, tomando en cuenta el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales y con base en eso, proponer una molécula que actúe como un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG y reducir la osteoclastogénesis y por ende en el diseño explicativo secuencial mostrará los conceptos de las propiedades fisicoquímicas de la biblioteca de moléculas.

Categoría de análisis

Cuadro de codificación. Investigación Enfoque Cualitativo

Objetivo	Categoría de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Explicar los principales factores de riesgo de la osteoporosis y sus implicaciones en la salud de pacientes postmenopáusicas.	Factores de riesgo e Implicaciones	Factores de riesgo: son los que influyen en el proceso de aparición de la enfermedad (Jean y Braune, 2010). Implicación: es una consecuencia de un acontecimiento dado (Echemendía, 2011).	Referencias Bibliografías

Cuadro de codificación. Investigación Enfoque Cuantitativo

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Desarrollar una biblioteca como fuente de moléculas prototipo (hits) antagonistas del sistema RANK/RANKL/OPG, mediante el uso de	Fuente de moléculas prototipo (hits)	Es una base de datos de moléculas que pueden presentar fuerte actividad terapéutica (Elaboración propia, 2020).	Parámetros fisicoquímicos (masa molecular, número de átomos, donadores y aceptores de hidrógeno).	Herramientas computacionales

herramientas computacionales.				
Estudiar las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas prototipo (hits) de la biblioteca comparando con criterios de druglikeness para la discriminación de leads, mediante una metodología *in silico*	Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas	Las propiedades fisicoquímicas son características que pueden ser medibles (Enríquez *et al*., 2014). Las propiedades farmacocinéticas Son las que abarcan desde la absorción hasta la eliminación de un fármaco (RAE, 2020).	Parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos (Log P, área superficie polar, solubilidad).	Herramientas computacionales y druglikeness
Analizar las moléculas lead mediante anclaje molecular (docking), para la búsqueda de	Moléculas Leads	Moléculas llamadas también Líderes, poseen actividad biológica y son el	Cambios de energía de Gibbs	Software utilizado en el anclaje molecular para permitir

un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG para la reducción de la osteoclastogénesis.		punto de partida para modificaciones estructurales y obtener nuevos compuestos (Albaladejo, SF).		encontrar la mejor molécula.

Instrumentos

Para esta investigación, los resultados se obtendrán de fuentes bibliográficas en las cuales el investigador se apoyará para la recaudación de la información de distintas interrogantes y por medio de herramientas computacionales y aplicaciones virtuales, que son una serie de programas y bases de datos que permiten la identificación de nuevos compuestos con la actividad biológica deseada, así como evaluar las mejores opciones de moléculas y eliminar las que no sean factibles para el proceso. Por lo tanto, las mismas permitirán el desarrollo del diseño del fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG y se podrán analizar diversas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de moléculas leads para encontrar la más adecuada.

Procedimientos y recursos

Para el objetivo número uno de la investigación, el cual busca explicar las principales causas e implicaciones de la osteoporosis, se realizará por medio de una recopilación de artículos científicos de fuentes de información confiable (Dialnet, Scielo, Redalyc) entre otras, donde describan las principales causas que producen la osteoporosis y como con el paso de los años van surgiendo otras causas con implicaciones mayores.

En el objetivo número dos, el desarrollo de una biblioteca de moléculas hits para buscar la molécula más factible para el diseño de un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG, se ejecutará por herramientas computacionales como PubChem donde se realiza la obtención de las moléculas bases, seguidamente con el programa Marvin Sketch, se producen las modificaciones

pertinentes, se descarga las distintas moléculas en 3D para guardarlas en un formato PDB. Por otra parte, la obtención de la diana molecular RANKL se realiza por medio de la herramienta PDB.

El Estudio de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas prototipo (hits) para compararlo contra los criterios de druglikeness, objetivo número tres, será realizado por la herramienta computacional SwissADME con el fin de descartar moléculas que no sean de interés para la investigación y enfocarse en las cuales presentan las propiedades necesarias para ser candidatas para actuar como un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG.

En el objetivo número cuatro, que permitirá el análisis de las moléculas lead mediante anclaje molecular (docking), Se abarcará por medio de distintas herramientas. En UCSF Chimera se realiza la limpieza de agua y iones, procedimiento llamado “Dock prep” esto para que se prepare cada ligando para el respectivo docking. Por otra parte, con AutoDock-VINA de PyRx para el cálculo de cambios en la energía de Gibbs lo que permite que al realizar el acoplamiento este programa automáticamente procede a guardar la mejor predicción de energía el cual debe convertirse en un formato PDB por medio de Open Babel para lograr su visualización.

Para la obtención de los fragmentos de RANK y OPG, los mismos se obtienen por la herramienta PDB y los repitieron los pasos desde la utilización de UCSF Chimera para su acoplamiento con la diana molecular RANKL.

Herramientas Computacionales

Fueron utilizadas para la realización de los análogos de esta investigación:

PubChem es un repositorio de información de sustancias químicas y biológicas público, lanzado en 2004 como un componente de las iniciativas de las bibliotecas moleculares de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH). Esta plataforma sirve como un recurso de información química para la comunidad científica, proporciona una descripción general de los datos y compuestos que se encuentran en PubChem incluidas las fuentes y el contenido de los datos, así como estructuras tridimensionales (Bolton *et al*., 2015).

Marvin Sketch es una suite especializada en la edición digital de estructuras químicas y generación de archivos de coordenadas a partir de dibujos bidimensionales de estructuras. Cuenta con una gran cantidad de funciones que permiten un dibujo rápido y preciso. Permite desde publicar hasta importar y exportar las estructuras químicas al igual se puede realizar la conversión entre

varios tipos de archivos y que permite que la ciencia sea accesible en muchas plataformas (Hernández, Mendoza, Barrera y Peña, 2016).

El Protein Data Bank (PDB) se estableció en 1971 con menos de diez estructuras cristalográficas de proteínas de rayos X, convirtiéndose en el primer recurso de datos digitales de acceso abierto en las ciencias biológicas. Actualmente, el archivo de la AP contiene aproximadamente 130.000 entradas. Es administrado por la organización Worldwide Protein Data Bank que incluye el RCSB Protein Data Bank, el Protein Data Bank Japan, el Protein Data Bank in Europe y BioMagResBank . En fin, el PDB proporciona acceso a datos de estructura 3D para moléculas biológicas grandes como proteínas, ADN y ARN (Berman *et al*., 2017).

SwissADME que brinda acceso gratuito a un conjunto de modelos predictivos rápidos pero robustos para las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética, similitud con los fármacos y compatibilidad con la química medicinal. Es de libre acceso y está pensada para una presentación fácil de usar y un análisis sencillo de los resultados. Incluye métodos competentes en la casa, como el huevo hervido, Log P y radar de biodisponibilidad puede predecir la relación química de una o un conjunto de moléculas principalmente pequeñas (Daina, Micheilin y Zoete, 2017).

UCSF Chimera es un recurso web gratuito y no comercial es desarrollado por la Universidad de California en San Francisco. Llamado popularmente como Quimera se define como un programa que está diseñado para hacer cambios y permitir la adición de nuevas habilidades para un avance eficaz. Es muy fácil de utilizar para la visualización interactiva y análisis de estructuras moleculares. También se pueden visualizar las predicciones de SwissDock por Chimera. SwissDock; es un servidor en línea que apunta a un extenso grupo de investigación técnica para el acoplamiento de proteína de última generación y moléculas pequeñas (Urooj, Dhariwal, Singh y Alrowais, 2019).

PyRx es un software de detección virtual para computacional, utilizado para el descubrimiento de fármacos que se puede para seleccionar bibliotecas de compuestos contra posibles objetivos farmacológicos. PYRX permite a los químicos medicinales una proyección virtual desde cualquier plataforma y ayuda a los usuarios en cada paso de este proceso: desde la preparación de datos hasta el envío del trabajo y análisis de los resultados. PyRx incluye un asistente de acoplamiento con interfaz de usuario fácil de usar que la convierte en una herramienta valiosa para diseño de fármacos asistido por computadora. Asimismo, también incluye una

funcionalidad similar a una hoja de cálculo química y un potente motor de visualización (Balajee y Rajan, 2011).

Open Babel Open Babel es una caja de herramientas químicas diseñada para hablar los muchos idiomas de los datos químicos. Es una colaboración abierta que permite a cualquiera buscar, convertir, analizar o almacenar datos de modelado molecular, química, estado sólido, materiales, bioquímica o áreas relacionadas. facilita la interconversión de datos químicos de un formato a otro lo cual es importante ya que a menudo se requieren múltiples programas en flujos de trabajo que pueden incluir bases de datos, programas de modelado o computacionales, programas de visualización. Además, muchos programas tienen formatos de datos individuales y / o admiten solo un pequeño subconjunto de otros tipos de archivos (James *et al*., 2020).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se describen los resultados alcanzados en el proceso de investigación. Iniciando desde la explicación de los principales factores de riesgo de la osteoporosis y las implicaciones que esto confiere. Seguidamente, se realizará el análisis de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de la moléculas prototipos y sus análogos con el fin de establecer si cumplen con los filtros de Lipinski, Ghose, Veber y Muegee (Anexo 1, 2,3) y para finalizar con la descripción del proceso del diseño de los análogos diseñados a partir de bases estructuras cíclicas para encontrar los mejores candidatos de los 43 análogos realizados mediante el acoplamiento con su diana molecular y verificando su afinidad de unión (Anexo 4)

Factores de riesgo de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, la cual se caracteriza por una pérdida de la densidad ósea lo que compromete la resistencia del hueso. Es un problema de salud pública a nivel mundial y con una gran prevalencia debido a la susceptibilidad de fracturas. Con relación a los factores de riesgo son principalmente biológicos y de estilo de vida. Además, un porcentaje entre el 40% y el 60% de la disminución de la densidad ósea se debe a factores genéticos. Así mismo se han descrito como factores de riesgo una edad avanzada, menopausia temprana, lactancia prolongada y hasta el alcoholismo (Tabla 13). De igual importancia están implicados diferencias geográficas en peso, talla e índice de masa corporal (Tabla 14) (González, Sánchez e Ibarra, 2013).

Al ser la osteoporosis una enfermedad silenciosa, conocer los factores de riesgo evitan problemas de salud, especialmente en personas jóvenes y por el uso de medicamentos llamados corticoides. Así mismo las personas que presentan una disminución en la masa ósea pueden sufrir problemas en la salud. La menopausia es una de las principales causas y un factor de riesgo en las mujeres debido a la pérdida o disminución de los niveles de estrógenos debido a la edad o a medicamentos. Igualmente, la extirpación quirúrgica de los ovarios ocasiona que se dé una pérdida acelerada del hueso (Chelala, Zaldívar y Bruzón 2017).

Se considera la presencia de la osteoporosis cuando la densidad mineral ósea es menor de 2.5 desviaciones estándar, principalmente para llegar a ese valor se tiene una predisposición genética, pero hay factores que la afectan. Algunos de esos factores no modificables son tener una edad mayor años 65 años, la raza caucásica o asiática, antecedentes de fracturas por la osteoporosis

en familiares de primer grado de consanguineidad, además de menopausia precoz, quirúrgica o por más de 10 años de evolución (Contreras *et al*., 2015)

La osteoporosis más frecuente es la postmenopáusica que están ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompaña de una fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas. Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura óseas, que se traduce en fragilidad del hueso (Del Pino, 2010, p. 17).

Los trastornos genéticos generan un elevado incremento de riesgo de poder desarrollar esta patología. En estudios realizados en poblaciones diversas a nivel mundial se han establecido vínculos entre polimorfismos en los genes que codifican las proteínas del sistema RANK/RANKL/OPG y la densidad mineral ósea. Se conoce qué cambios en la configuración del gen de OPG se han asociado con un descenso en la masa ósea principalmente en mujeres postmenopáusicas. Asimismo, se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis y presencia de fracturas (Corona *et al*., 2016).

Además, se conoce que el sexo femenino presenta mayor riesgo, debido a que sus huesos cuentan con un menor tamaño, de igual forma tienen una pérdida de masa aumentada. Asimismo, las mujeres de raza blanca tienen una posibilidad 2.5 veces mayor de presentar osteoporosis que las mujeres de raza negra. También la genética tiene un papel importante en esta patología ya que el pico de masa ósea está determinado en un 70-80% genéticamente. Por ende, las mujeres que cuenten con un antecedente familiar tienen una densidad mineral ósea mucho menor (Carbonell, Martín y Valdés, 2010).

La importancia de la genética en el desarrollo de la OP queda reflejada en la actividad investigadora que se viene realizando en este campo, producto de la cual son las numerosas publicaciones aparecidas desde que se identificó el genoma humano. En el momento actual se admite que la variación en la masa ósea está determinada genéticamente. La identificación del gen o los genes implicados en el padecimiento de OP se ve dificultada por el carácter multifactorial de la enfermedad, así como por la heterogeneidad de las diferentes poblaciones. Hasta el momento,

son varios los polimorfismos que se han asociado con variaciones del remodelado óseo y de la masa ósea (Rodríguez y Rodríguez, 2011, p. 43),

Entre los principales factores de riesgo no modificables para prevenir esta patología se encuentra la edad, debido a que en las primeras tres décadas de la vida de una mujer especialmente, la masa ósea tiende a aumentar y se alcanza el llamado pico de masa ósea, pero con el pasar de los años y el ingreso a la etapa más adulta, se da una pérdida progresiva de masa ósea, y por cada década que pase, se tiene un riesgo de fractura de 1.4 a 1.8 veces mayor. Por otra parte, los factores modificables se deben tomar en cuenta y así evitar la osteoporosis hasta donde sea posible. Entre ellos está el peso del paciente, si se cuenta con un índice de masa corporal menor a 19, bajo peso y una pérdida de peso sin explicación, son indicativos de un balance metabólico óseo (Carbonell, Martín y Valdés, 2010).

De igual manera, el alcohol cuenta con un efecto lesivo dual sobre los huesos de nuestro organismo, afecta la síntesis ósea por toxicidad osteoblástica. También aumenta la reabsorción ósea al estimular la actividad y la formación osteoclástica mediante la inducción de RANKL. Por otra parte, tiene efectos tóxicos sobre el músculo y el sistema nervioso que pueden aumentar el riesgo de sufrir caídas. Además, otros factores relacionados con la propensión a traumatismos como mala alimentación contribuyen pérdida ósea y fracturas en mujeres y hombres alcohólicos (Guillén, Blasco, Navarro y Silvestre, 2018).

También, el tabaquismo disminuye la actividad osteoblástica del hueso y la absorción intestinal de calcio; pero el mecanismo etiopatogénico más importante es consecuencia de su efecto anti estrogénico. Asimismo, el consumo excesivo de café afecta debido a que la cafeína tiene efecto transitorio sobre la calciuria de manera que la incrementa entre 1 y 3 horas luego de su ingestión; sin embargo, este efecto no se ha comprobado de forma mantenida. Las mujeres posmenopáusicas que toman poca leche y consumen 2 o más tazas de café tienen una menor densidad mineral ósea (Francis, Duvergel, Barthley y Jasorray 2010, párr. 30-32).

Desde el punto de vista nutricional, los principales factores de riesgo de desarrollar osteoporosis son la baja ingesta de calcio, fósforo y vitamina D. Por otra parte, existen algunos alimentos y nutrientes específicos que interfieren con la absorción de calcio y de otros minerales importantes en el metabolismo óseo, ya que contienen fitatos y oxalatos, los cuales forman compuestos insolubles que son difícilmente asimilados por el organismo humano debido a su

escaso metabolismo y a su función como formadores de sales insolubles con calcio, con lo que impiden su absorción y propician la disminución de calcio óseo, por lo que podrían acelerar el desarrollo de la enfermedad (Araujo *et al*., 2018, p.26).

Así, el aporte de calcio en la dieta del adulto en general, y de la mujer postmenopáusica en particular, influye en menor medida en la DMO que en la edad juvenil y durante el embarazo. Aun así, un aporte deficitario de calcio se relaciona con disminución de DMO y riesgo de fracturas. Del mismo modo, niveles insuficientes de vitamina D representan un factor de riesgo de masa ósea baja, fracturas y aumento de caídas. Además, la escasa actividad física condiciona una masa ósea disminuida, como puede observarse en pacientes sometidos a inmovilización prolongada o en quienes han permanecido voluntariamente en cama durante largos periodos de tiempo, e incluso en astronautas libres de la acción de la gravedad (Rodríguez y Rodríguez, 2011, p. 44)

Las caídas constituyen uno de los mayores factores de riesgo para fractura en pacientes que pueden presentar osteoporosis y las cuales se deben evitar. La evaluación de un sujeto que tiene más de una caída al año y en lo posible corregir las causas de las caídas, por tal motivo se debe evaluar los defectos de visión y de audición, evaluar si hay problemas neurológicos y revisar las medicaciones que afectan el balance, equilibrio y si hay polifarmacia en ese paciente, tomando en cuenta si es un adulto mayor el que presenta este problema (Eraso *et al*., 2016).

Tabla 13. Factores de Riesgo Modificables para la Osteoporosis en Mujeres

FACTOR DE RIESGO	DMO NORMAL Fa	DMO NORMAL %	DMO ALTERADA* Fa	DMO ALTERADA* %	OR	IC95%	Valor p
Sobrepeso/Obesidad					0,98	0,60-1,15	0,957
Presente	17	28,3	21	35,0			
Ausente	10	16,7	12	20,0			
Suplementación de calcio/ vitamina D					1,70	1,00-2,80	0,019
Presente	9	15,0	21	35,0			
Ausente	18	30,0	12	20,0			
Consumo deficitario de calcio/vitamina D					1,20	0,70-1,90	0,373
Presente	10	16,7	16	26,7			
Ausente	17	28,3	17	28,3			
Hábito tabáquico					1,70	1,10-2,80	0,013
Presente	7	11,7	19	31,7			
Ausente	20	33,3	14	23,3			
Consumo de alcohol					1,20	0,20-5,59	0,760
Presente	4	6,7	4	6,7			
Ausente	23	38,3	29	48,3			
Consumo de café					3,20	1,40-7,10	0,000
Presente	10	16,7	28	46,7			
Ausente	17	28,3	5	8,30			
Consumo de gaseosa					2,50	1,18-5,60	0,002
Presente	13	21,7	28	46,7			
Ausente	14	23,3	5	8,30			
Sedentarismo					1,80	0,70-4,10	0,113
Presente	19	31,7	29	48,30			
Ausente	8	13,3	4	6,70			
Ejercicio físico intenso					0,92	0,05-15,57	0,953
Presente	1	1,7	1	1,7			
Ausente	25	41,6	23	53,3			
Tendencia a caerse					1,23	0,07-20,64	0,885
Presente	1	1,7	1	1,7			
Ausente	26	43,3	32	53,3			
Dieta hipoproteica					1,30	0,80-2,20	0,243
Presente	14	23,3	22	36,7			
Ausente	13	21,7	11	18,3			
Dieta vegetariana					0,59	0,05-6,95	0,676
Presente	1	1,7	2	3,3			
Ausente	26	43,3	31	51,7			

Nota: Contreras *et al.,* (2015).

Tabla 14.Factores de Riesgo no Modificables para Osteoporosis en Mujeres Postmenopáusicas.

FACTOR DE RIESGO	DMO NORMAL n	DMO NORMAL %	DMO ALTERADA* n	DMO ALTERADA* %	OR	IC95%	Valor p
Edad **					1,3	0,40-3,60	0,580
≤ 53 años	15	25,0	16	26,7			
≥ 54 años	12	20,0	17	28,3			
Raza					0,9	0,48-1,90	0,903
Caucásica	24	40,0	29	48,3			
Otra	3	5,0	4	6,7			
Menopausia precoz (≤40años)					1,12	0,68-1,80	0,650
Presente	6	10,0	9	15,0			
Ausente	21	35,0	24	40,0			
Tipo de menopausia					4,75	1,58-14,25	0,004
Natural	19	31,7	11	18,3			
Quirúrgica	11	18,3	22	36,6			
Tiempo de menopausia					1,16	0,71-1,80	0,520
< 10 años	15	25,0	21	35,0			
≥ 10 años	12	20,0	12	20,0			
Historia familiar de osteoporosis					1,68	1,10-1,15	0,116
Presente	1	1,7	6	10,0			
Ausente	26	43,3	27	45,0			
Historia familiar de fracturas osteoporóticas					1,23	0,07-20,64	0,885
Presente	1	1,7	1	1,7			
Ausente	26	43,3	32	53,3			
Antecedentes de fracturas					1,23	0,07-20,64	0,885
Presente	1	1,7	1	1,7			
Ausente	26	43,3	32	53,3			

Nota: Contreras *et al.,* (2015).

Implicaciones en la salud de la osteoporosis

Las fracturas son las principales consecuencias de la osteoporosis principalmente en mujeres postmenopáusicas. Entre las más frecuentes son las fracturas vertebrales, extremidad distal de radio y cadera (Tabla 15). Sin embargo, las fracturas de cadera son las de mayor morbilidad y mortalidad, asociadas a un mayor coste sanitario debido al cuidado e implementos médicos necesarios para la recuperación de los pacientes. Las vertebrales se relacionan con una peor calidad de vida, especialmente las que se producen a nivel lumbar (Alastuey, Ariza y González, 2010).

Las fracturas vertebrales son el tipo de fractura más frecuente en la osteoporosis, se podrían considerar el sello distintivo de esta enfermedad, es asintomática en el 70% de los casos. La identificación de una fractura osteoporótica vertebral permite realizar la intervención secundaria

de esta enfermedad y prevenir una nueva fractura vertebral en el 50-60% de las veces. Los niveles vertebrales más frecuentemente afectados son T8 y T9, pero pueden ocurrir en cualquier parte de la columna vertebral, son múltiples en un 20%-30% de los casos (Sánchez, 2018, p. 9).

Las mujeres en comparación con los hombres cuentan con menor masa ósea, por lo que se da una resorción aumentada del hueso y perforación trabecular, por ende, se deben contar con más cuidados al movilizarse y en su estilo de vida. Entre las implicaciones más graves que provoca la osteoporosis se encuentran las fracturas, especialmente las de columna y cadera. Estas fracturas provocan dolor crónico que a largo plazo puede incapacitar a la paciente que lo padece y llevarlo a la mortalidad (Chelala, Zaldívar y Bruzón 2017).

Las mujeres postmenopáusicas son la más afectadas por esta enfermedad, tanto a nivel económico, social y deteriorando la calidad de vida del paciente. Se debe tener en cuenta que hay antinutrientes en el mercado, los cuales impiden la absorción de vitaminas y minerales aumentando su excreción. Por lo que estos "nutrientes" se deben consumir con un adecuado seguimiento y si fuera necesario por medio de un especialista. Para así mantener un equilibrio adecuado y no contar con un déficit de calcio principalmente o al contrario una hipernutrición (Araujo *et al*., 2018).

El compromiso del cuerpo vertebral por osteoporosis es una circunstancia que ocurre en un alto porcentaje de la población adulta, siendo la causa más frecuente de dolor torácico y lumbar relacionados con caída desde la posición de pie o sentado o por algún esfuerzo. Se define a la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por resistencia ósea disminuida que predispone al aumento del riesgo de fractura. Esta razón la determina como un serio problema de salud pública pues aumenta los costos y causa seria discapacidad y morbilidad, principalmente en la población mayor de 60 años (Bazán, 2013, p. 202).

Un aspecto realmente importante es la morbilidad y el empeoramiento de calidad de vida que causa las fracturas vertebrales (FV). La medición de la calidad de vida en osteoporosis y fundamentalmente para fracturas se realiza habitualmente con los cuestionarios de calidad de vida específicos como el Health-related quality of life (HRQOL). El principal y más importante efecto de la FV clínica es el dolor que causa, provoca la inmovilización del paciente y el consumo elevado de analgésicos. Además, el dolor va a provocar complicaciones respiratorias sobre todo en los/las pacientes con enfermedades pulmonares con el consiguiente aumento de las repercusiones cobre

la calidad de vida de los pacientes e incluso incremento en su riesgo de mortalidad (Nogués, Guerri, Solé y Díez, 2012, p. 9).

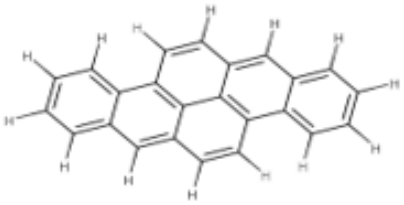
Las fracturas vertebrales pueden presentarse con dolor agudo dorsolumbar, tras una flexión brusca o un simple gesto como un golpe de tos, pero también pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas, manifestándose de forma tardía con la aparición de una cifosis progresiva. La forma más habitual de presentación es el dolor agudo, intenso e incapacitante producido por el aplastamiento vertebral. Puede aparecer espontáneamente o tras un traumatismo leve. El dolor intenso suele durar dos o tres semanas, puede irradiarse metaméricamente y se agrava por la movilización (Chalmenta *et al*., 2013, pp. 797-798).

Tabla 15.Impacto de las Fracturas en Pacientes Mayores de 70 años

En un año (> 70 años)	Mortalidad	Invalidez	Recuperación
Fractura de cadera	30%	50%	20%
Fracturas vertebrales	15%	45%	40%

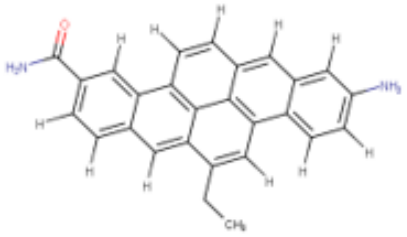
Nota: Carbonell, Martín y Valdés (2010).

Figura 30. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 1,2,4, 6-Dibenzopireno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

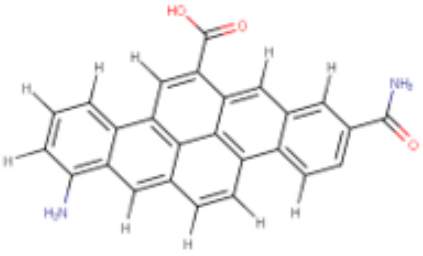


Base estructural

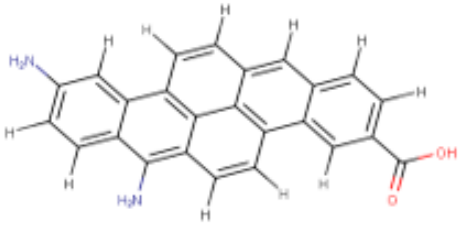
1,2,4,6-Dibenzopireno



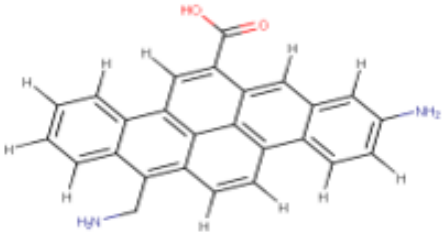
Análogo 1



Análogo 2



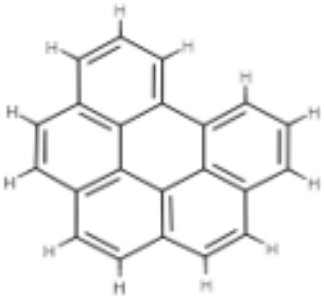
Análogo 3



Análogo 4

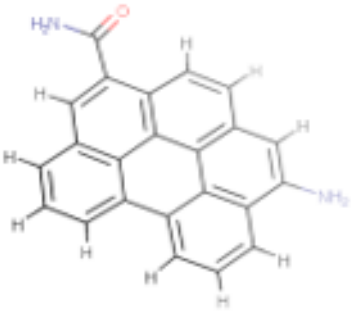
Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 31. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 1-12- Benzoperileno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

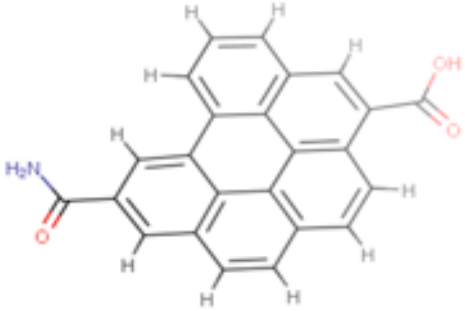


Base estructural

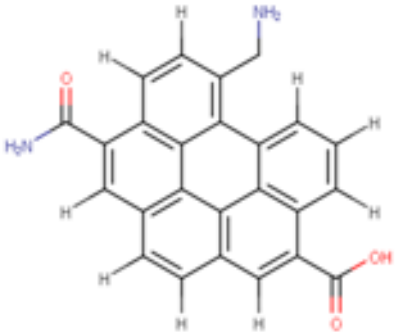
1, 12- Benzoperileno



Análogo 5



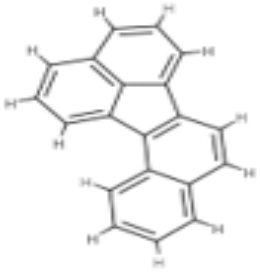
Análogo 6



Análogo 7

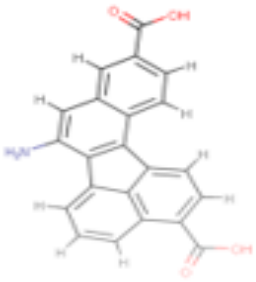
Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 32. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural 10,11-Benzofluoranteno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

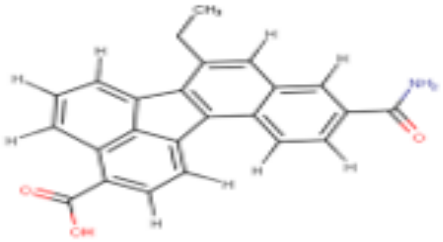


Base estructural

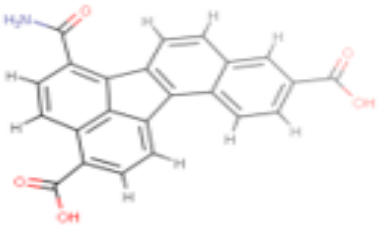
10, 11-Benzofluoranteno



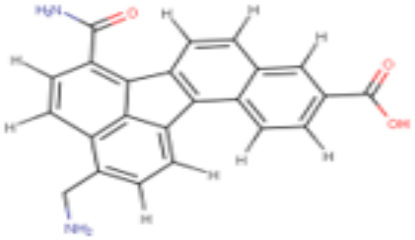
Análogo 8



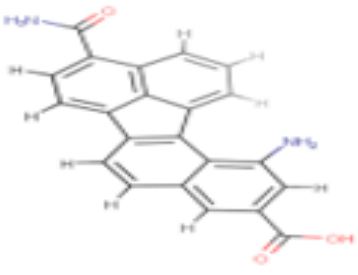
Análogo 9



Análogo 10



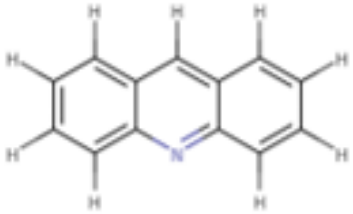
Análogo 11



Análogo 12

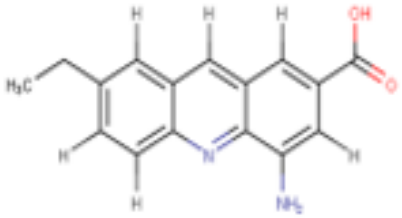
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 33. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Acridina Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

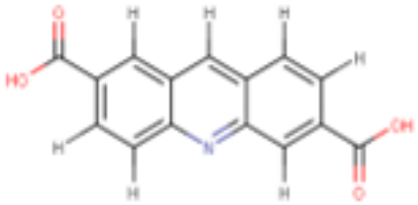


Base estructural

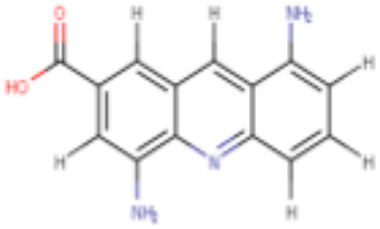
Acridina



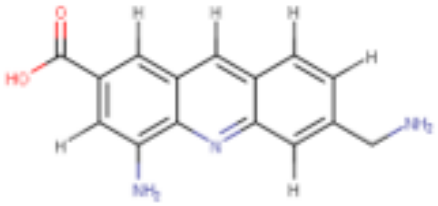
Análogo 13



Análogo 14



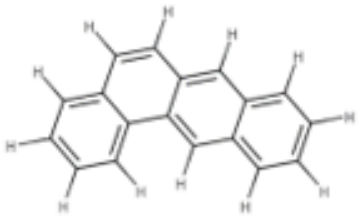
Análogo 15



Análogo 16

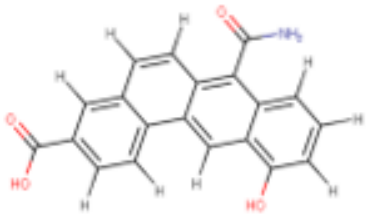
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 34. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Benzatraceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

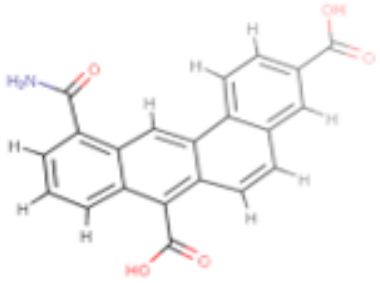


Base estructural

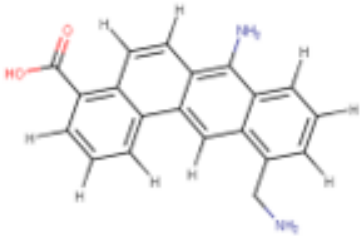
Benzatraceno



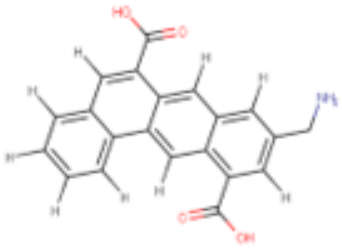
Análogo 17



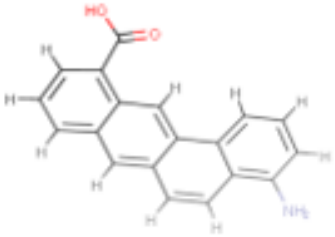
Análogo 18



Análogo 19



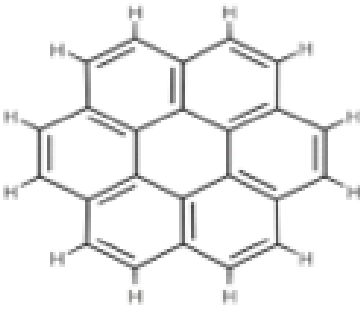
Análogo 20



Análogo 21

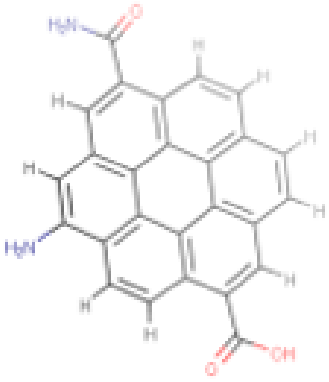
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 35.Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Coroneno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

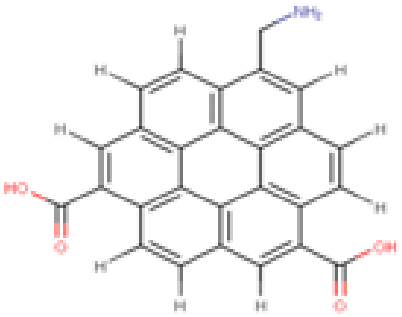


Base estructural

Coroneno



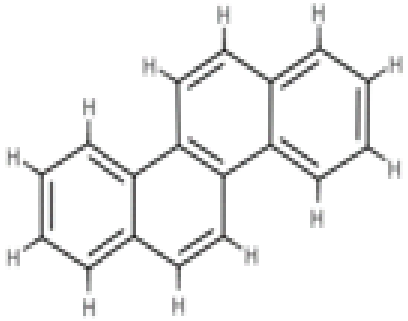
Análogo 22



Análogo 23

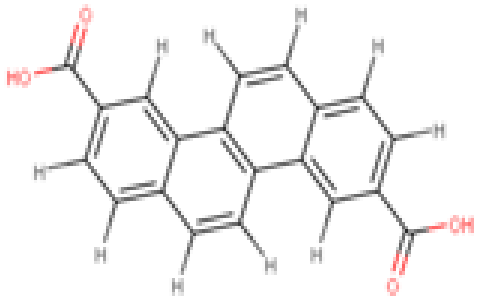
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 36. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Criseno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

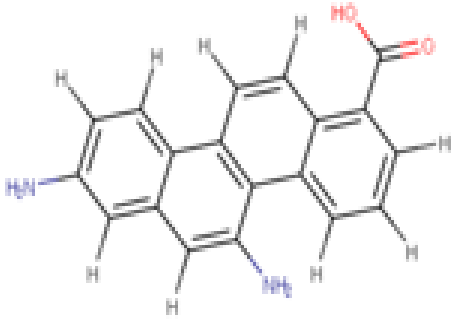


Base estructural

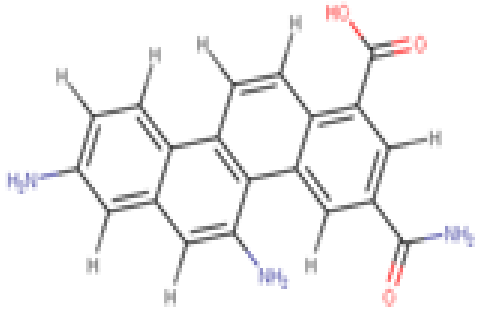
Criseno



Análogo 24



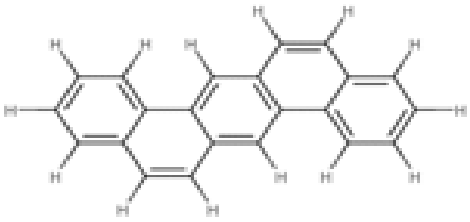
Análogo 25



Análogo 26

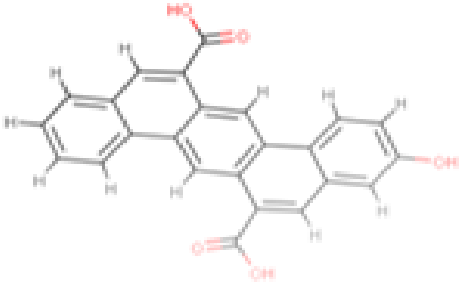
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 37. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Dibenzo [a,h] antraceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

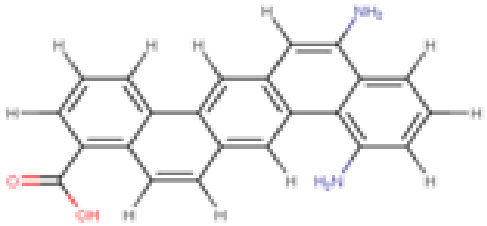


Base Estructural

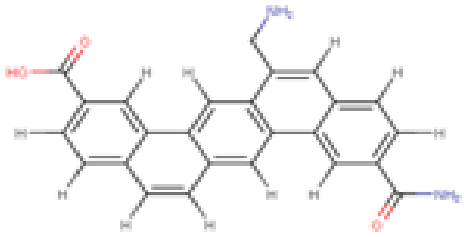
Dibenzo [a,h] antraceno



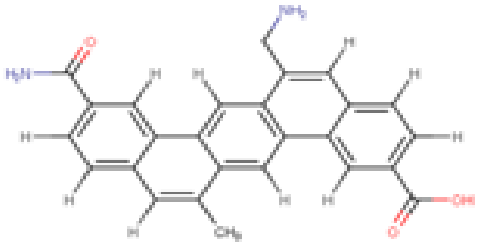
Análogo 27



Análogo 28



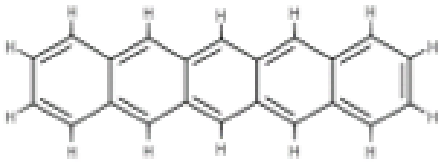
Análogo 29



Análogo 30

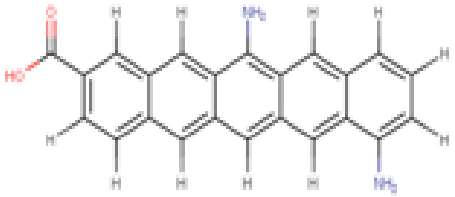
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 38. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Pentaceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

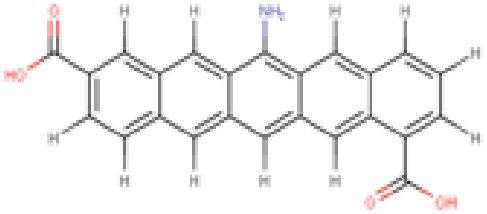


Base Estructural

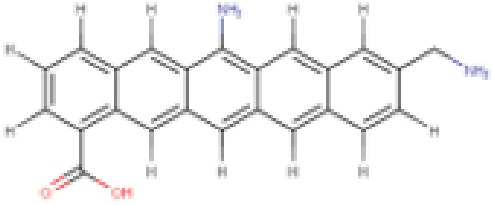
Pentaceno



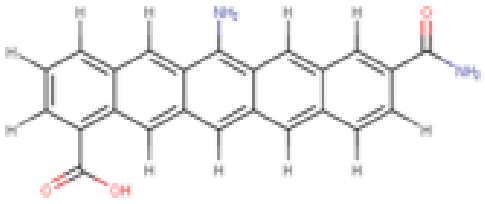
Análogo 31



Análogo 32



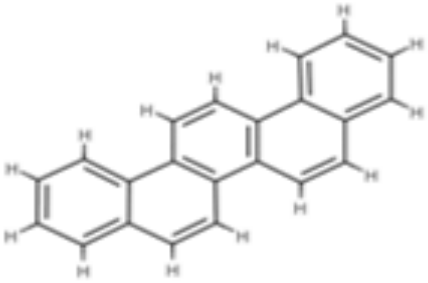
Análogo 33



Análogo 34

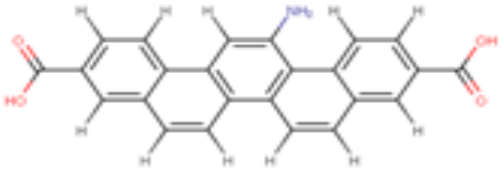
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 39. Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Piceno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos

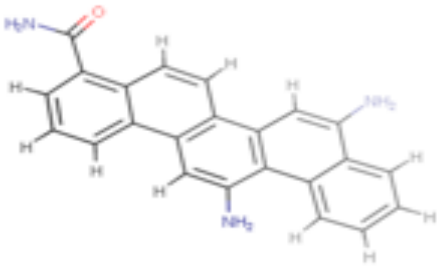


Base estructural

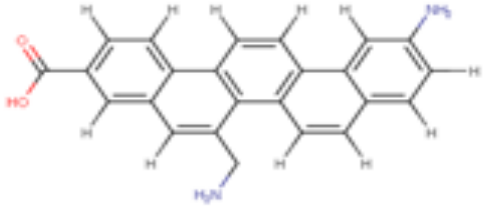
Piceno



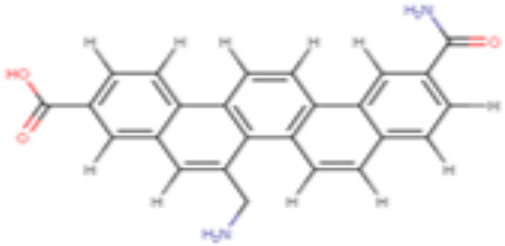
Análogo 35



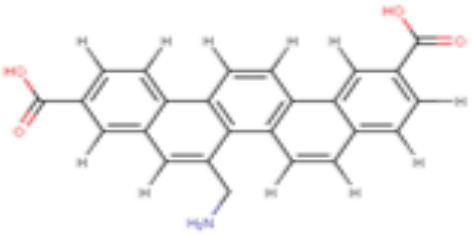
Análogo 36



Análogo 37



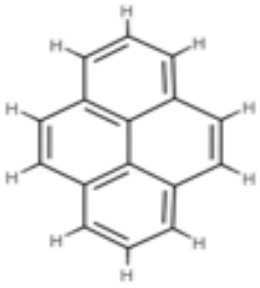
Análogo 38



Análogo 39

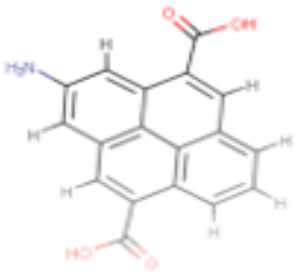
Nota: Elaboración propia, (2020)

Figura 40.Moléculas Prototipo (Hits) de la Base Estructural Pireno Antagonistas del Sistema RANK/RANKL/OPG y sus Respectivos Análogos



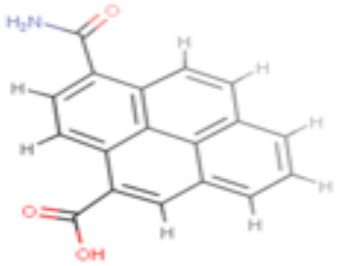
Base estructural

Pireno

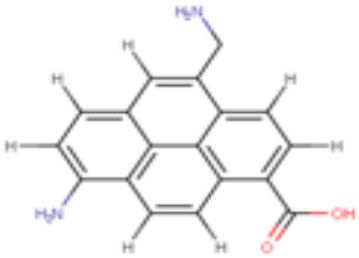


Análogo 40

Análogo 41



Análogo 42



Análogo 43

Nota: Elaboración propia, (2020)

Para el desarrollo una biblioteca como fuente de moléculas prototipo (hits) antagonistas del sistema RANK/RANKL/OPG. Primeramente, se partió de la búsqueda de una serie de bases estructurales para la realización de sus respectivos análogos. Con relación a las bases que fueron utilizadas para dicho fin, se optó por utilizar estructuras cíclicas debido a que se conoce confieren una mayor estabilidad y rigidez a la molécula. Además, en su mayoría los grupos funcionales utilizados en los ligandos diseñados son aminas, amidas, ácidos carboxílicos, alcoholes y grupos alquilo (Coreño y Méndez, 2010).

Seguidamente, se seleccionaron 11 estructuras cíclicas bases para la elaboración de 43 análogos totales de dichas moléculas (Figura 30). Asimismo, se realizaron distintas modificaciones a la estructura base agregando grupos funcionales que interaccionaban con los aminoácidos de la diana molecular, que según la literatura es llamada una interacción compleja, que implica las interacciones entre grupos funcionales de una proteína con grupos funcionales de los aminoácidos (Vicente, 1995).

Por otra parte, se estudiaron las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas prototipo (Tabla 16). Se analizó que tanto cumplían con los filtros de “druglikeness” (drogabilidad) de Lipinski, Ghose, Veber y Muegge. También, se debe conocer que los filtros consideran si la molécula está dentro de los estándares de relevancia biológica en cuanto a grupos funcionales, propiedades fisicoquímicas y una mayor biodisponibilidad oral. Además, estos filtros aplican reglas donde los valores para su cumplimiento o no, se obtienen de herramientas computacionales (Machado, 2012).

Tabla 16. Propiedades Fisicoquímicas y Farmacocinéticas Analizadas para la Selección de Moléculas

Propiedad	Rango	Criterio analizado
Masa molar (MM)	X > 500	Mayor difusión y absorción
# Enlaces rotables	3>X<10	Mayor rigidez molecular y biodisponibilidad oral
# Aceptores de hidrógeno	3>X<10	Mayor biodisponibilidad oral

# Donadores de hidrógeno	3>X<15	Mayor biodisponibilidad oral
Refractividad molar (MR)	X>100	Permite unión con la diana molecular
Área polar superficial (TPSA)	X<100	Permite absorción pasiva en intestino
Solubilidad en lípidos Log (Po/W)	X> 5	Permite afinidad con el receptor, absorción, pero aumenta metabolismo y toxicidad
Solubilidad en agua (Log s)	A mayor solubilidad	Mayor cantidad de concentración de fármaco efectivo en circulación sistémica
Sustrato citocromo P450	Si es sustrato de alguna familia CYP450	Presenta metabolismo de fármacos
Afinidad de unión ΔG	Entre más negativo	Presenta más unión con la diana molecular

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 17. Propiedades Fisicoquímicas y Farmacocinéticas de las Moléculas Prototipo Seleccionadas como un Posible Potencial Farmacológico

Base Estructural	Análog	F. empírica	MM (g/mol)	# en. Rotab	# Ac. H	# Don. H	MR	TPSA Å	Log Po/W	Log S	Abs. Gast.	Sust. CYP	ΔG kcal/ mol
1,2,6,7-Dibenzopireno	1	C27H20N2O	388.46	2	1	2	127,43	69.11	5.21	-6.65 Poco soluble	Alto	1A2	-9.5
10,11-Benzofluoranteno	10	C23H13NO5	383.35	3	5	3	107.90	117.69	3.30	-4.85 Mod. Soluble	Alto	------	-9.0
Benzatraceno	20	C21H15NO4	345.35	3	5	3	100.55	100.62	2.89	-3.11 Soluble	Alto	------	-8.0
Pentaceno	34	C24H16N2O3	380.40	3	3	3	115.92	106.41	3.74	-5.55 Mod. Soluble	Alto	------	-9.4

Nota: Elaboración propia (2020)

P.D. tabla # 17, Análog: análogo, MM: masa molar, # en. rotab: número de enlaces rotables,# Ac .H: número de aceptores de hidrógeno, #Ac Don. H: número de donadores de hidrógeno, MR: Refractividad molar, TPSA: área polar superficial topológica, log Po/w consenso: solubilidad en lípidos, Log S: solubilidad en agua, Abs. gast: absorción gastrointestinal, Sust CYP: sustrato.

Primeramente, se debe conocer la importancia del estudio de las propiedades fisicoquímicas van a definir procesos como la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de un fármaco y tienen una influencia directa en la biodisponibilidad. Por esta razón, para la búsqueda de la molécula prototipo para antagonizar el sistema RANK/RANKL/OPG es de gran importancia,

que las propiedades fisicoquímicas que presente permitan “potencialmente” la realización de procesos de ADME y así cumplir con el objetivo que busca la investigación.

Con respecto a la masa molar, entre menor sea el valor de esta, la difusión es mayor y eso permite que la absorción no se vea limitada en fármacos que cuenten con una masa molar entre 200 y 500 Da. Se debe tomar en cuenta que un 95% de los fármacos son transportados a través de las membranas por el proceso de difusión. Asimismo, la masa molar se encuentra implicada en la distribución del fármaco del organismo ya que debe atravesar poros que son de distintos tamaños en todas las partes del cuerpo.

La refractividad molar (MR) es considerado un parámetro mixto el cual mide el volumen del compuesto y la facilidad que tiene de polarizarse. De tal forma, que un incremento del volumen molar o un decrecimiento de la polarizabilidad de la molécula incrementarán el valor de la refractividad molar. Por ende, influirá directamente en la unión de la molécula con su diana farmacológica (Rodríguez, Escalona, Rojas y Hernández, 2016).

Por otra parte, el área polar superficial (TPSA) se encuentra determinada por la superficie de las uniones de Van Der Waals, , está relacionado con la capacidad de formación de puentes de hidrogeno y es la parte de la molécula formada por átomos de nitrógeno y oxígeno, más el área de los átomos de hidrogeno unidos a heteroátomos. Además, los fármacos por vía oral que presenten un área polar superficial menor a 60-70 Å son permeables y los que presenten valores mayores a 120 Å no se absorben de forma pasiva en el intestino (Palm *et al.*, 1996).

La molécula debe contar una rigidez que le permita la unión y selectividad con su diana molecular, de igual forma si dicha molécula es flexible, permite que se pueda dar una mejor unión con la diana molecular, sin embargo, si es mucha la flexibilidad, esto puede provocar que tenga una menor selectividad y por ende no se cumpla el objetivo farmacológico al no presentar una buena unión con la diana. Cabe destacar que a mayor cantidad de enlaces rotables se da una mayor rigidez molecular (Cortéz, 2018).

Propiedades fisicoquímicas como el número de aceptores y donadores de hidrógeno y enlaces rotables permiten que se disponga de una buena biodisponibilidad oral a la hora de la administración del fármaco, también el área polar superficial influye en esta característica de forma

directa, Así mismo, log P influye en la unión de la diana molecular por medio de fuerzas de van der Walss. (Cheng *et al*. 2002).

La unión entre las moléculas y las dianas provocan una disminución en su movimiento como resultado su entropía cambia, la pérdida de entropía induce a que se resista a las fuerzas de atracción que promueven la unión entre ambas (Chang, Chen, & Gilson, 2007). La fuerza de esta interacción viene determinada por la ubicación espacial de los átomos del ligando, la naturaleza electrónica de estos átomos, e interacciones fisicoquímicas con la macromolécula diana (Roca, 2018).

Se pueden observar valores de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y la afinidad de unión que presentan los principales análogos de la investigación (Tabla 17). Estos valores se obtuvieron por medio de herramientas computacionales, primeramente, con la ayuda del programa Marvin Sketch se realizaron las modificaciones en las estructuras bases para obtener un total de 43 análogos a los cuales con la herramienta SwissADME se les predijeron las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y filtros de “druglikeness” y para finalizar por medio del anclaje molecular se obtuvieron los valores de las energías de unión de las moléculas a su diana molecular.

Mediante análisis *in silico*, se determinaron cuáles son los análogos que presentan mejores propiedades tanto fisicoquímicas y farmacocinéticas y potencialmente tendrán más afinidad de unión a su diana molecular. En este caso los análogos 1, 10,20 y 34 con sus bases estructurales 1,2,6,7-dibenzopireno, 10,11- benzofluoranteno, benzatraceno y pentaceno respectivamente, son los que presentaron una afinidad de unión mayor y las propiedades más adecuadas para ser un posible potencial fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG.

El análogo 1, cuenta con la masa molar más elevada de los cuatro en estudio, esto puede provocar que la absorción del “potencial” fármaco se vea limitada en comparación con los demás análogos que cuentan con masas molares de menor valor. De igual manera, el análogo 1 cuenta con la refractividad molar más alta lo que puede provocar que si interacción con la diana molecular sea menor y principalmente cuenta con un coeficiente de partición entre *n*- octanol y agua (log Po/W) elevado lo que favorece la afinidad por el receptor, la absorción intestinal, pero disminuye la solubilidad e incrementa el metabolismo y hasta la toxicidad (Martínez, 2016). Cuenta con una solubilidad en agua baja y la molécula es sustrato de CYP1A2, el cual es uno de los sistemas de

oxidasa de función mixta CYP450 que es de importancia clínica debido a interacciones asociadas inhibición farmacológica, produce un metabolismo del fármaco (Abdulrazzaq *et al*., 2017).

Por otra parte, los análogos 10 y 34, presentan mayor cantidad de enlaces rotables y donadores y aceptores de hidrógeno que el análogo 1 lo que favorece a una mayor biodisponibilidad oral del fármaco y rigidez a la molécula, sus valores de refractividad molar permiten una mejor interacción con su diana molecular que el primer análogo y también, al presentar valores de área polar superficial menor a 120 Å permiten una absorción adecuada en el intestino. Por otra parte, los valores de solubilidad tanto en lípidos como en agua son visiblemente más favorables para que la molécula tenga una buena afinidad por el receptor y no se produzca el incremento y la toxicidad que podría provocar el análogo 1.

Cabe mencionar que el análogo 10 y 34, cuentan con una absorción gastrointestinal alta, al igual que el análogo 1. Sin embargo, estos dos análogos antes mencionados no presentan ningún sustrato de ninguna familia oxidasa, lo que favorece a que no se pueda producir en el organismo alguna inhibición del posible fármaco debido a los sistemas de oxidasa CYP450 de CYP1A2 presente en el análogo 1.

Con respecto al análogo 20, presenta la masa molar más baja favoreciendo la absorción, los enlaces rotables son la misma cantidad que el análogo 10 y 34 brindándole las mismas propiedades, cuenta con menos número de aceptores y donadores de hidrógeno, sin embargo, también posee una buena biodisponibilidad oral, su valor de refractividad molar es menor que los demás análogos, permiten tener una mejor interacción con la diana al encontrarse en el rango preferible de 70-110. El valor del área polar superficial permite una buena absorción y biodisponibilidad, con respecto a log Po/W y log S es el que cuenta con los mejores valores ya que, aunque su solubilidad en lípidos es más baja permite que no se incremente el metabolismo ni que se dé en toxicidad con el fármaco. Además de que es soluble en agua. Presenta absorción gastrointestinal alta y sin sustratos.

Por otra parte, en la tabla 17, se pueden observar la afinidad de unión que presentan los 4 análogos analizados como “potenciales” fármacos, donde el análogo 1 cuenta con una afinidad de unión de -9.5, el análogo 10 de -9.0, análogo 20 de -8.0 y el análogo 34 de -9.4. Cabe destacar, que energía libre de Gibbs en un proceso de acoplamiento molecular, entre un ligando y su diana menciona entre menor sea el cambio en energía (ΔG) el proceso de unión será más exergónico que quiere decir que libera energía lo que se considera termodinámicamente más propicio (Gareth,

2007). Aunque el mejor valor de la de afinidad de unión que se observa en el análogo 1 es el mayor, no cumple con todas las propiedades básicas para ser un candidato potencial para antagonizar el sistema RANK/RANK/OPG.

Tabla 18. Filtros de Druglikeness de las Moléculas Prototipo Seleccionadas como un Posible Potencial Farmacológico.

Base estructural	Análogo	Lipinski MM: < a 500 Da Log P:< a 5 Aceptores H: menos 10 Donadores H: < 5	Ghose Masa molar: 160-480 Da (rango preferencia 230-390 Da) Log P: -0,4- 5,6 (rango de preferencia de 1,3 a 4,1) Refractividad molar: 40-130 (rango de preferencia 70-110)	Veber Área polar superficial: < a 140 Å Aceptores y donadores de H: < 12 Enlaces rotables < de 10	Muegee Masa molar: 200-600 Da Log P: -2 a 5 Área polar superficial: menor a 150 Å Aceptor de H: < de 10 Donadores de H: < de 5 Enlaces rotables: < de 15 Cantidad de anillos: menos de 7
1,2,6,7-Dibenzopireno	1	Si 1 infracción: MLOGP>4.15	No 1 infracción WLOGP>5.6	Si	No 1 infracción: XLOGP >5
10,11-Benzofluoranteno	10	Si	Si	Si	Si
Benzatraceno	20	Si	Si	Si	Si
Pentaceno	34	Si	Si	Si	Si

Nota: Elaboración propia (2020).

Los filtros de druglikeness, iniciando con el filtro de Lipinski indica que la molécula debe contar con una masa molecular menor a los 500 Da, un log P ser menor a 5, valores de aceptores y donadores de hidrógeno de menos de 10 y 5 respectivamente. De igual importancia, se encuentra el filtro de Ghose conocido como el filtro de druglikeness más estricto, esto se debe a que cuenta con parámetros muy específicos para los valores obtenidos. El mismo estudia el Log P, y según la literatura tiene un rango de -0.4 a 5.6, tomando preferiblemente rangos de 1.3-4.1, un valor del peso molecular de 160-480 Da, preferiblemente entre 230-390 Da y la refractividad molar debe ser de 40-130, con un rango de 70-110 preferiblemente.

El filtro de Veber se encarga primeramente del análisis del número de enlaces rotables, según las especificaciones del filtro debe contar con menos de 10 enlaces rotables. Además, estudia el número de aceptores y donadores de hidrógeno, permitiendo un máximo de 12 aceptores y donadores, define que el valor de TPSA debe ser menor a 140 $Å^2$. Para finalizar, se realizó el análisis del filtro de Muegge, estudia el peso molecular, el cual debe tener un rango de 200-600 Da, debe contar con un Log p con un rango de -2 a 5, el número de los aceptores y donadores de hidrógeno deben poseer menos de 10 y 5 átomos aceptores o donadores respectivamente, establece que el número de enlaces rotables de la molécula debe ser menor a 15 y por último, indica que el área polar superficial topológico (TPSA), debe tener un valor de 150 Å.

Los valores de los filtros de “druglikeness” de los análogos 1, 10, 20 y 30 se observan en la tabla 18. Con respecto al análogo 1 cuenta con un peso de 388.46 g/mol, posee un log P de 5.21, tiene un átomo capaz aceptar hidrógenos y 2 capaces de donar hidrógenos, una refractividad molar con un valor de 127.42, además de 2 enlaces rotables y un el valor de TPSA de la molécula es de 69.11 Å, por lo que con respecto a estos valores este análogo solo cumple en su totalidad con el filtro de Veber. Seguidamente, el análogo 10, cuenta con características que permiten el cumplimiento de todos los filtros de druglikeness de Lipinski, Ghose, Veber y Muegge, ya que cuenta con un peso molecular menor q 500 Da, Log P menor a 5, aceptores de hidrógeno menor a 10, donadores de hidrógeno menores a 5 para el filtro de Lipinski. En el caso de Ghose no viola sus criterios de una masa molar, Log P y refractividad molar.

Con filtro de Veber cumple con un área polar superficial menor a 140 Å, numero de aceptores y donadores de hidrógeno menor a 12 y la cantidad de enlaces rotables menor de 10 y para finalizar el filtro de Muegge establece que se debe contar con una masa molar entre 200-600

Da, poseer un valor de Log P: -2-5, el área polar superficial debe ser menor a 150 Å, contar con un numero de aceptores de hidrógeno menor a 10, sus donadores de hidrógeno debe ser menos de 5 y el número de enlaces rotables debe ser menos de 15.

En el análisis del análogo 20, se puede observar que este también cumple con todos los filtros de druglikeness. Cuenta con una masa molar de 345. 35, una refractividad molar de 100.55, un valor de Log P de 2.69. Además, posee un Log s de -3.11, donadores y aceptores de hidrogeno dentro de los parámetros establecidos y la solubilidad necesaria para que el fármaco presente absorción. Con respecto al análogo 34 este cumple con los filtros de Lipinski, Ghose, Veber y Muegge en su totalidad, ya que no incumplen ninguno de los parámetros establecidos por los filtros de druglikeness.

Por lo que según el estudio de las propiedades fisicoquímicas y el cumplimiento de los filtros de "druglikeness" se considera el análogo 20 como es más conveniente para cumplir con el objetivo de la investigación ya debido sus propiedades permiten la absorción, biodisponibilidad oral y una buena interacción con la diana. Además, posee una absorción gastrointestinal alta según la herramienta computacional swissADME, lo que al buscar una molécula que funcione como un fármaco antagonista del sistema RANK/RANKL/OPG por vía oral esa propiedad es importante, debido a que cuando se administra un fármaco por esta vía atraviesa el aparato digestivo para que se absorba finalmente en el intestino. De igual importancia, los principales procesos que sufre un medicamento cuando se administra vía oral antes de llegar a circulación sistémica son la liberación y la absorción (Ochoa, 2018).

Presenta buena solubilidad y se debe tomar en cuenta que es de vital importancia la solubilidad tanto en lípidos como en agua ya que la solubilidad condiciona la biodisponibilidad del medicamento al igual que la velocidad de disolución y la permeabilidad. Por ende, si el medicamento tiene una elevada solubilidad, su disolución no está limitada por ella y tampoco la absorción, eso lleva a que un medicamento con alta solubilidad y permeabilidad, su vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal sean los factores determinantes en la velocidad de absorción (Soler, 2015).

Cabe destacar que este análogo posee una energía de unión de -8.0 kcal/mol, el menor valor de los análogos analizados, no obstante, se considera el mejor análogo debido al análisis de sus propiedades y su afinidad de unión a RANKL para que sea posible bloquear la vía de

RANK/RANKL/OPG. Se planteó esta vía de administración para este prototipo de fármaco antagonista debido a que es una de las vías de más fácil uso y acceso.

A continuación, se visualizará una serie de figuras que muestra el acoplamiento de los análogos analizados con su respectiva diana molecular RANKL. Se observa cómo se acopla el análogo 1 con enlaces color verde a su diana molecular, donde el análogo y los aminoácidos de su diana molecular se encuentran de color gris (Figura 31). Lo mismo sucede con los análogos 10 (Figura 32) 20 (Figura 33) y 34 (Figura 34), se puede observar el acoplamiento entre el ligando y la diana con los enlaces de su interacción en color verde y que permiten ver que tanta interacción hay entre la molécula y los sitios de unión con RANKL.

Por otra parte, es importante conocer que el desarrollo de un fármaco es un proceso que dura muchos años, desde su descubrimiento, identificación, validación de la diana terapéutica hasta llegar a ensayos preclínicos y clínicos para poder comercializarlo. Luego de la identificación y el diseño de la molécula candidata para tratar la patología, se debe realizar su síntesis, análisis y optimización. Se efectúa el estudio de las propiedades fisicoquímicas y el proceso de ADME. Seguidamente, la molécula debe ser estudiada en modelos celulares y animales con el fin de evaluar seguridad y actividad biológica.

Se realizan ensayos preclínicos por medio de experimentación in-vitro (cultivos celulares) e in-vivo (modelos animales) para la evaluación de seguridad principalmente en roedores, pero también se realiza en un no roedor y eficacia. Se busca efectos de toxicidad general como carcinogenicidad y teratogenicidad después de la exposición al fármaco, esta fase puede durar un aproximado de 3 años. Seguidamente, los ensayos clínicos para conocer el comportamiento del fármaco en los pacientes y la eficacia que produce en el tratamiento de la patología para el cual fue propuesto. Estos ensayos cuentan con 4 fases y se conoce que todo este proceso, desde el diseño y optimización de un fármaco hasta su comercialización dura alrededor de unos 15 años (Roca, 2018)

Figura 41. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 1 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.5 Kcal/mol

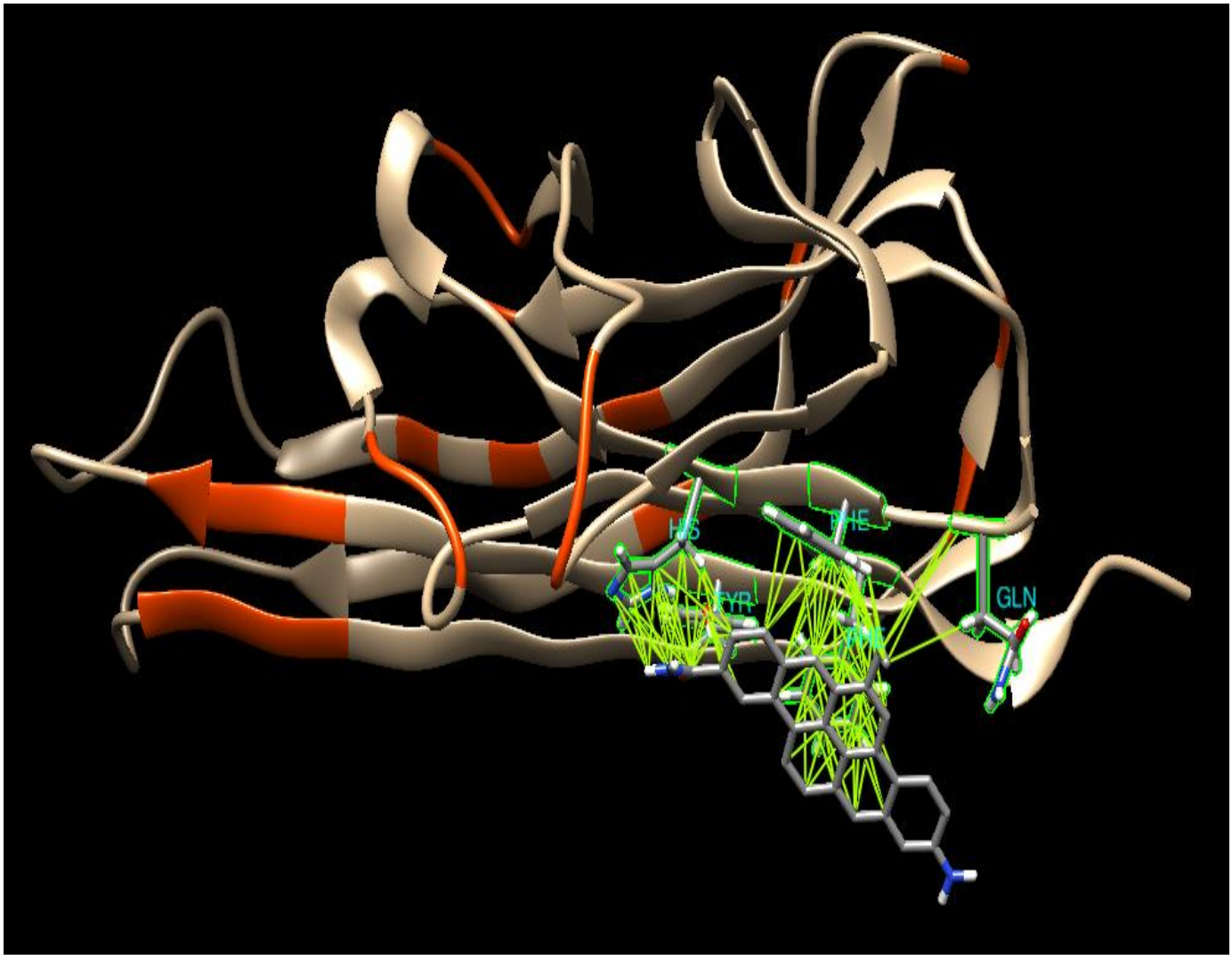


Figura 42. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 10 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.0 Kcal/mol

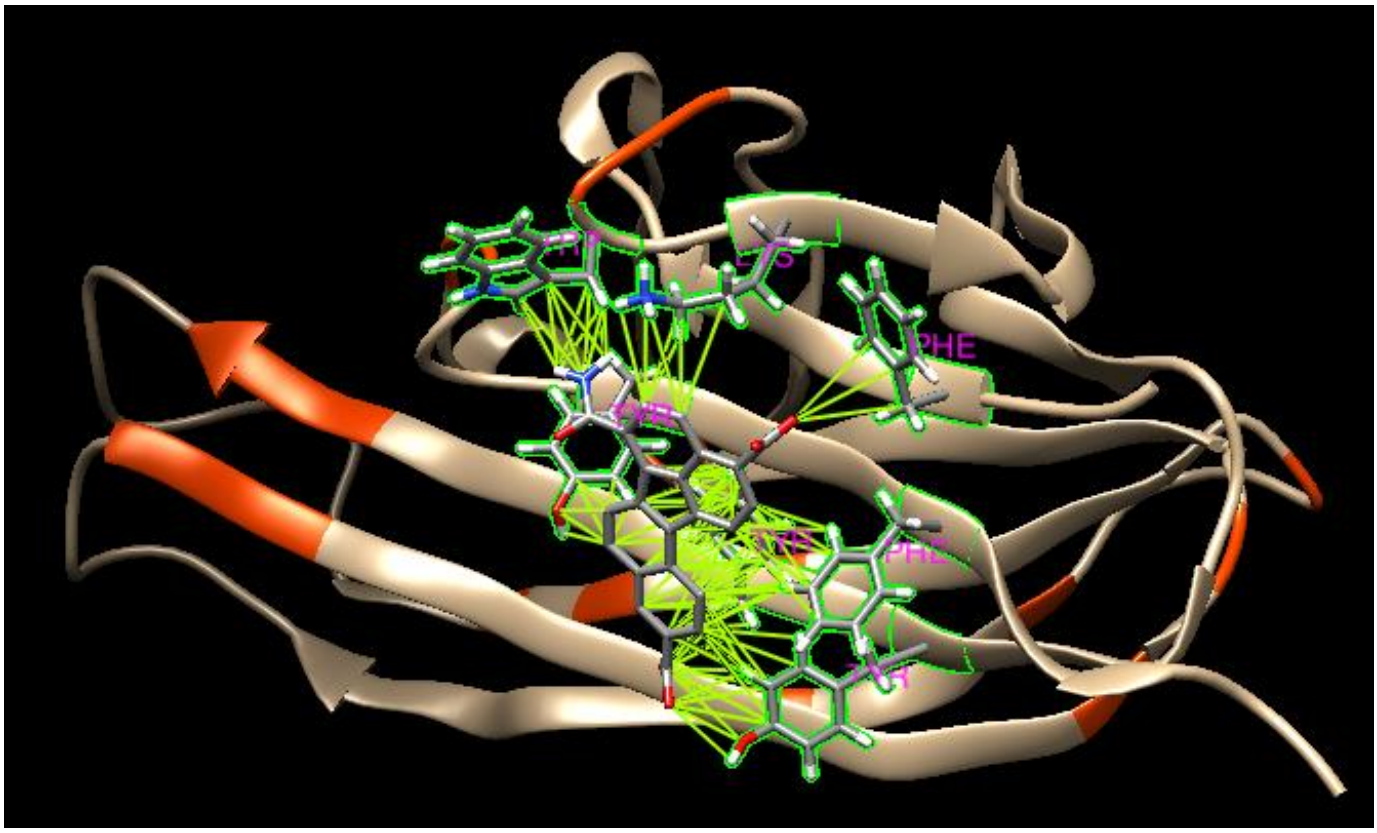


Figura 43.Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 20 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -8.0 Kcal/mol

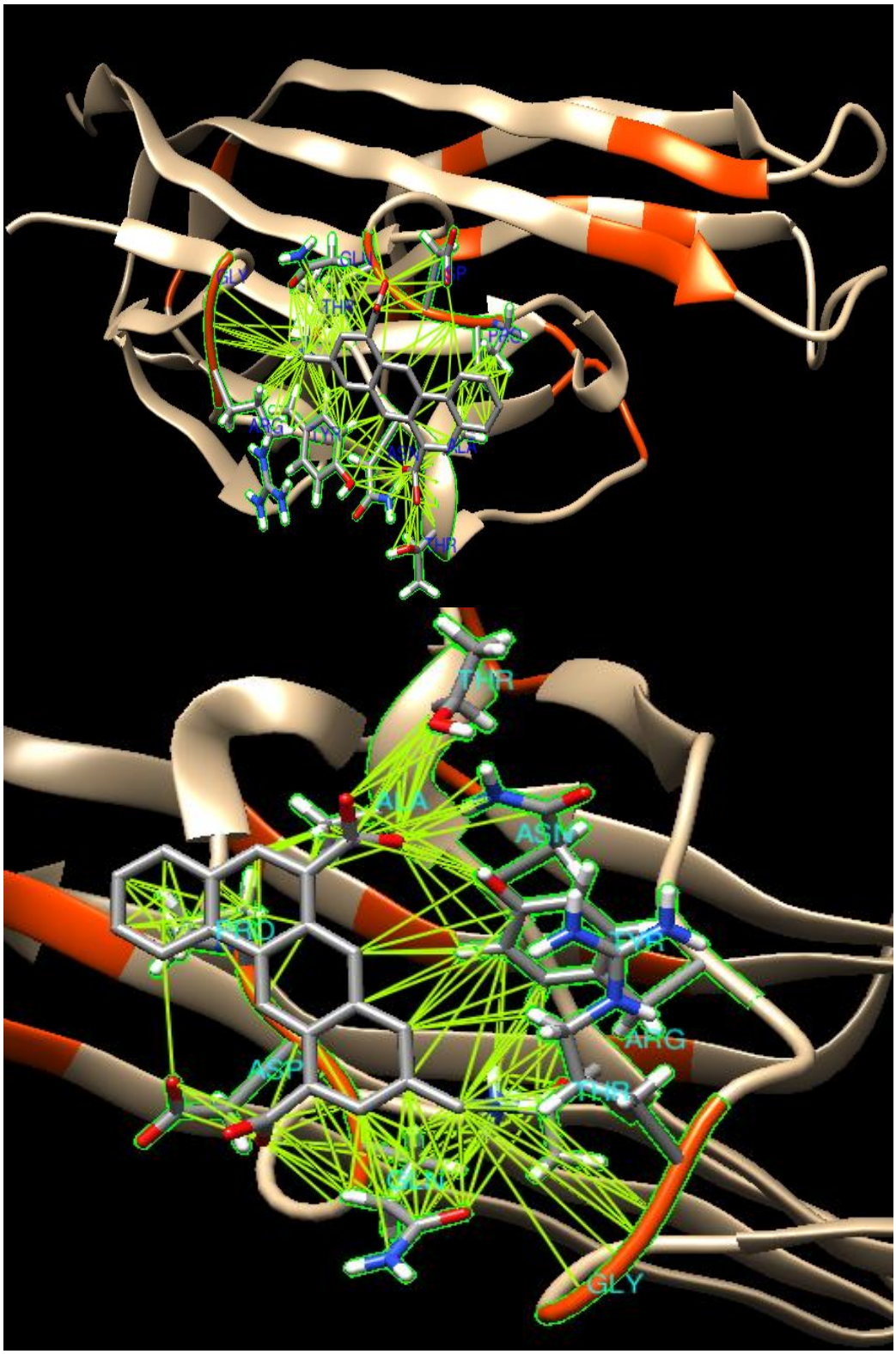
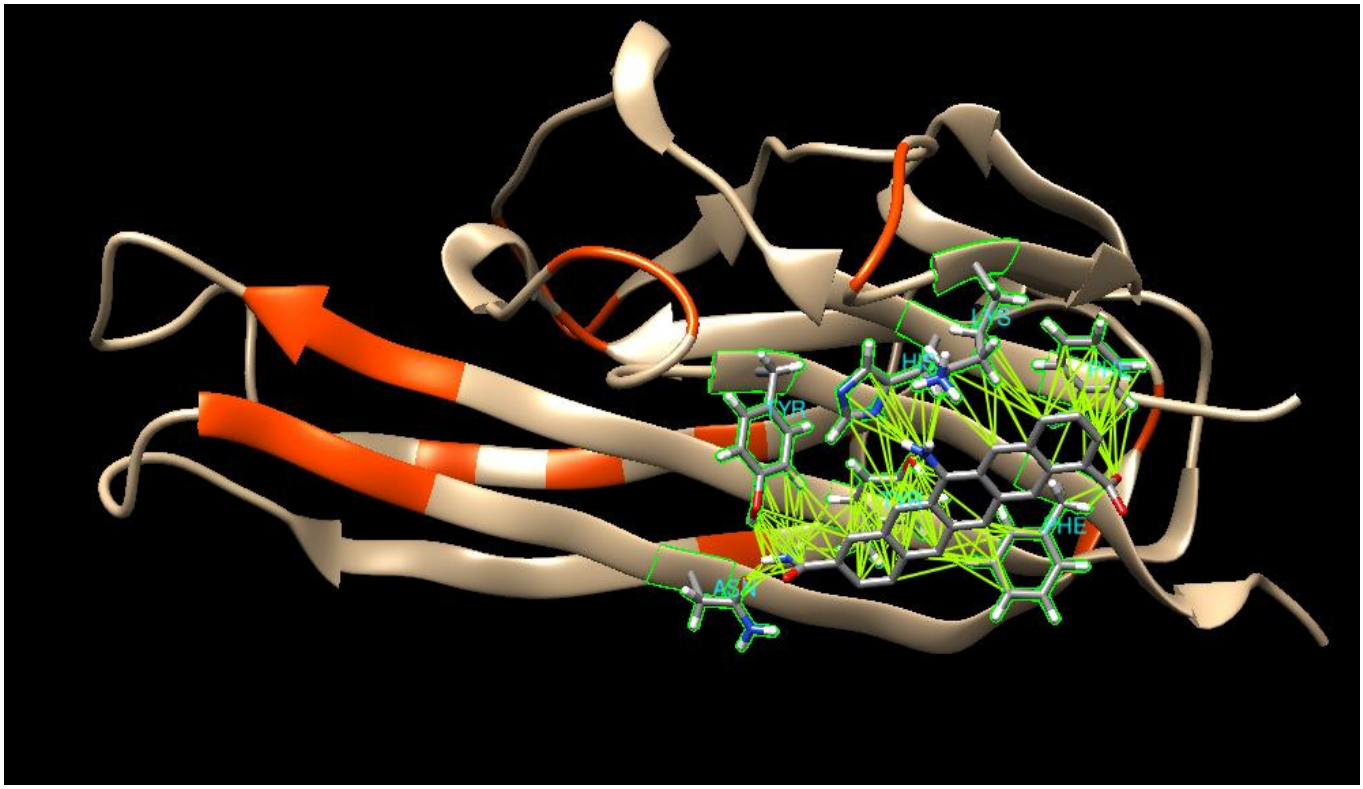


Figura 44. Visualización del Anclaje Molecular del Análogo 34 con su Diana Molecular RANKL con una Afinidad de Unión de -9.0



A pesar de que se observa que estos tres análogos se acoplan con una afinidad de unión muy alta a la diana molecular, estos se unen a sitios distintos a los que según la literatura se da la unión de RANKL con su receptor, los sitios de unión que se visualizan de color rojo son en los que se debería dar el acoplamiento y permite que se produzca el bloqueo y la reducción de la osteoclastogénesis. Ya que, los residuos involucrados en la red de interacción son de 191-arginina, 192-glicina, 241-tirosina, 270-fenilalanina y 282-lisina de RANKL, estos ocupan directamente el principal sitio determinante de unión y bloquean la accesibilidad de RANKL humano para el reconocimiento de RANK (Jiang *et al*., 2012).

Por otra parte, el análogo 20 de benzatraceno, cuenta con una afinidad de unión menor a la que poseen los otros tres análogos en estudios. El mismo, se acopló de buena manera a uno de los sitios de unión de RANKL con su receptor, (Figura 33) lo que permite que ese análogo diseñado, realice la función del posible bloqueo de unión de RANKL y su receptor RANK. Por ende, la

molécula diseñada se unirá a RANKL, lo que no permite la activación de la vía que produce la osteoclastogénesis. Además, cabe destacar que el acoplamiento fue posible debido a que los grupos funcionales agregados a la molécula base interaccionaban con los aminoácidos presentes en la diana molecular.

Además, también se realizó el acoplamiento de la diana molecular RANKL con su receptor natural RANK y el receptor osteoprotegerina (OPG) para realizar una comparación. Los valores de energía de unión de dos fragmentos del receptor RANK y dos fragmentos del receptor osteoprotegerina (OPG) con la diana (Tabla 19). Permiten visualizar que cuentan con afinidad de unión muy similares entre sí. El acoplamiento de el fragmento 1 (Figura 35) y 2 (Figura 36) de la osteoprotegerina con la diana molecular con afinidad de unión de -6.2 y -5.3 y el acoplamiento del fragmento 1 (Figura 37) y 2 (Figura 38) de RANK respectivamente con afinidad de unión de -5.8 y -5.6.

Tabla 19. Valores de Afinidad de Unión de los Fragmentos de RANK Y OPG con RANKL

Receptor	Afinidad de unión Kcal/mol
OPG fragmento1	-6.2
OPG fragmento 2	-5.3
RANK fragmento 1	-5.8
RANK fragmento 2	-5.6

Nota: Elaboración propia, (2020).

Figura 45. Visualización del Anclaje Molecular del Fragmento 1 de OPG con su Diana Molecular RANKL.

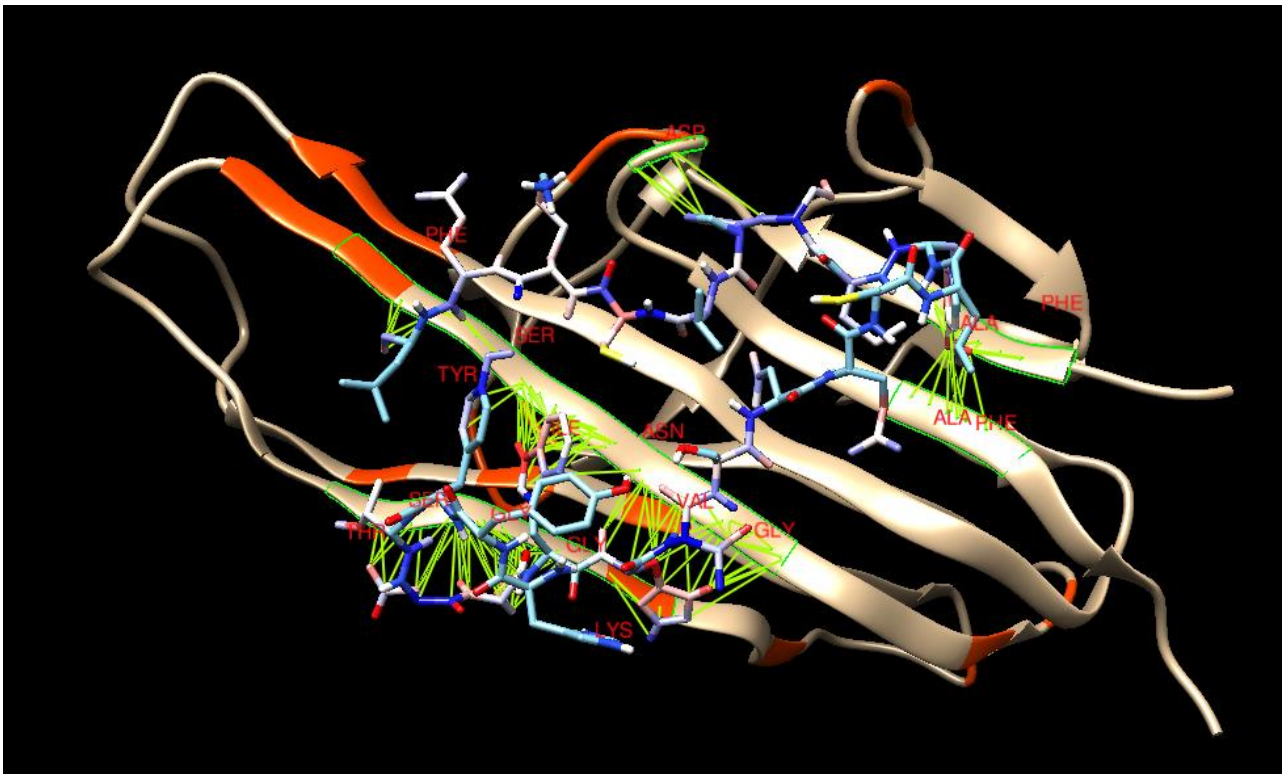


Figura 46. Visualización del Anclaje Molecular del Fragmento 2 de OPG con su Diana Molecular RANKL

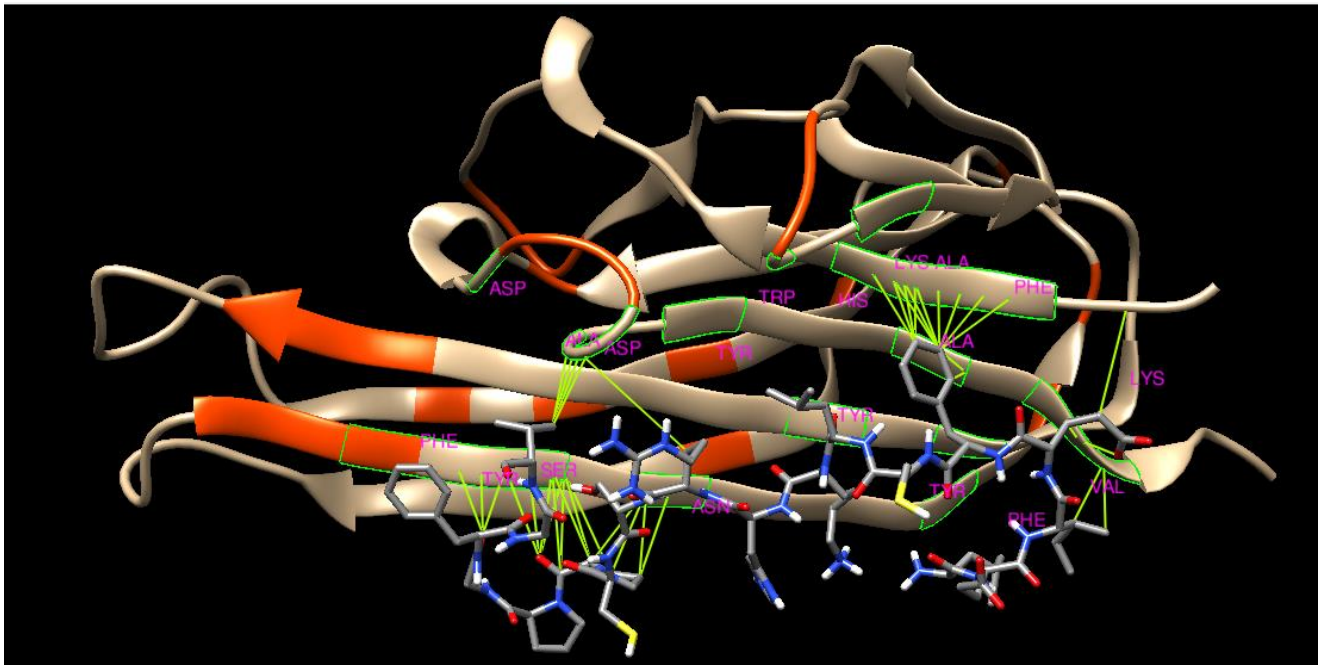


Figura 45. Visualización del Anclaje Molecular del Fragmento 1 de RANK con su Diana Molecular RANKL

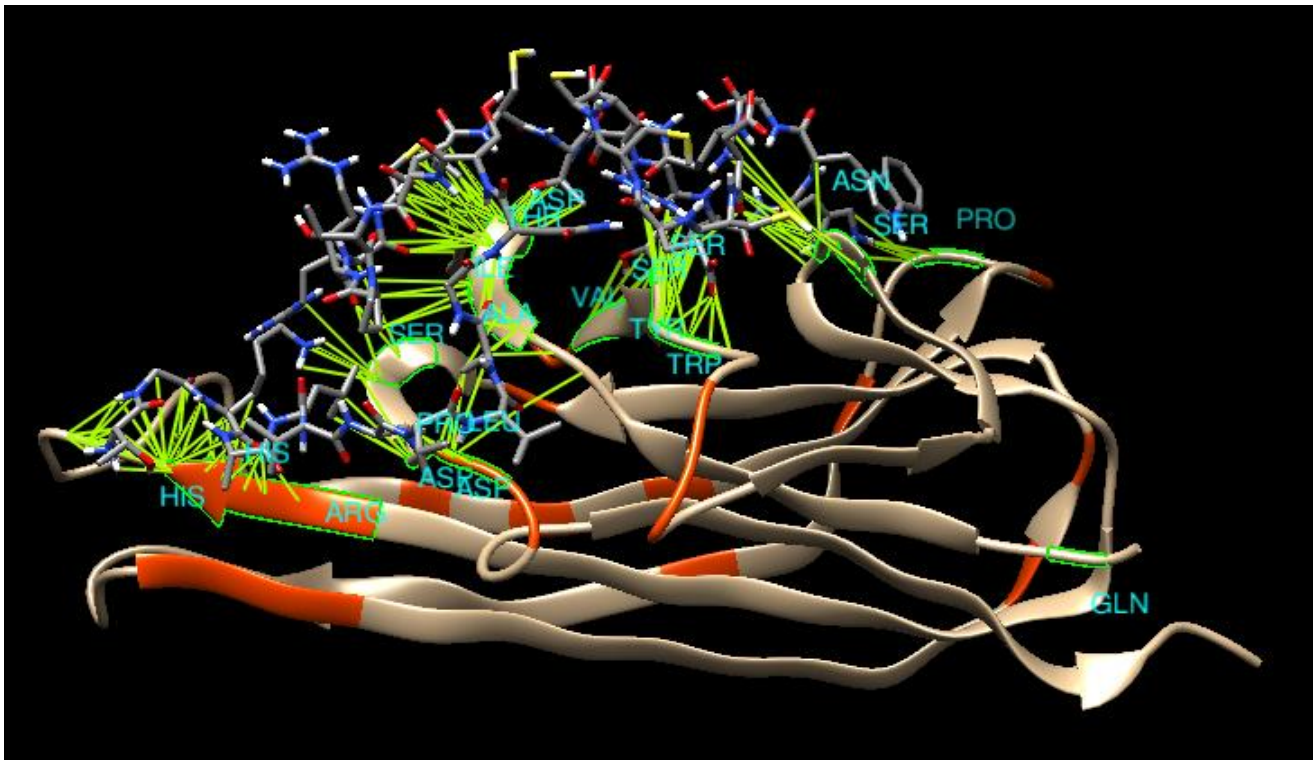
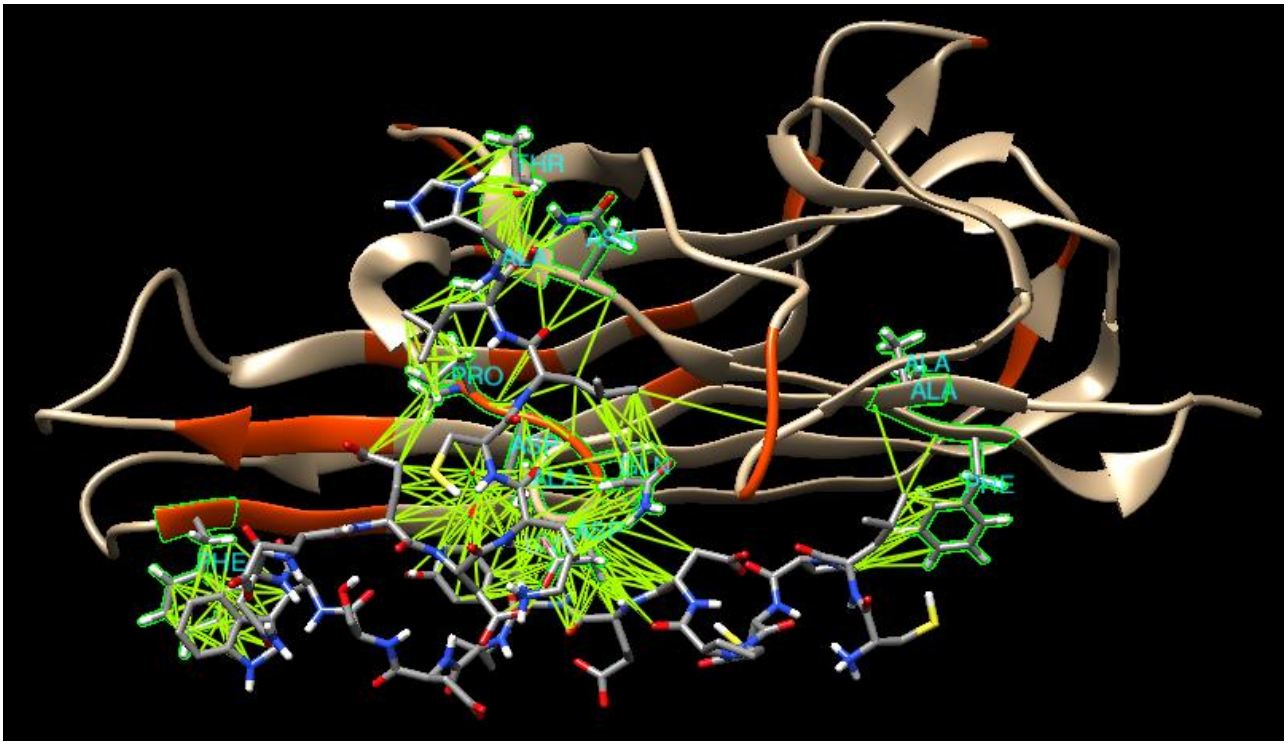


Figura 47. Visualización del Anclaje Molecular del Fragmento 2 de RANK con su Diana Molecular RANKL



El acoplamiento con la OPG permite que la interacción entre RANK y RANKL no se realice, ya que la OPG sustituye a RANK y no se realiza el proceso de osteoclastogénesis lo que favorece en el proceso para evitar la osteoporosis (Figura 35) Y (Figura 36). Por otra parte, el acoplamiento en los sitios de unión de RANKL, marcados en color rojo y su receptor natural RANK demuestra a nivel *in silico* que si se produce dicha unión lo que produce la osteoclastogenesis (Figura 37) y (Figura 38).

La afinidad de unión que muestran los acoplamientos tanto de RANK Y OPG con la diana molecular, (Tabla 19) permiten visualizar que sus afinidades son menores que los análogos que se analizaron en esta investigación, lo que puede predecir que muy probablemente el análogo 20 escogido como el potencial fármaco si cumpla con el objetivo del bloqueo de la vía de RANK/RANKL/OPG y así se podría evitar que la osteoclastegenesis se produzca. Debido a que la afinidad de unión más elevada en estos fragmentos de RANK y OPG es de -6,2 en comparación con el análogo 24 que presenta una afinidad de unión con la diana molecular de – 8.0.

En general, los 43 análogos realizados en la investigación presentan valores de afinidad de unión mayores a los valores de los de RANK y OPG. Sin embargo, los análogos no utilizados no cumplían con propiedades para ser un “potencial fármaco”. Cabe resaltar que el análogo 20 su cuenta con todas las propiedades fisicoquímicas y cumple con los criterios de los filtros de “druglikeness” aunque no presente la mejor afinidad de unión, si se une a los sitios de unión de RANKL para su probable bloqueo.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Según los artículos consultados, el principal factor de riesgo para las mujeres postmenopáusicas es la reducción de los estrógenos en la menopausia, ya que la resorción ósea no se ve inhibida, Por otra parte, las mujeres tienen mayores posibilidades de padecer osteoporosis debido a la estructura de los huesos, ya que tienen una pérdida de la densidad mineral ósea acelerada en comparación con la estructura ósea de los hombres.

La implicación más importante que produce la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas son las fracturas principalmente de vértebras y cadera, lo que conlleva a una mortalidad más alta y a un deterioro de la calidad de vida del paciente lo que sugiere que se debe tener un mayor control a nivel médico para la aparición de fracturas que comprometan la salud de quien padece esta enfermedad.

Por medio de herramientas computacionales que proporcionan la capacidad de realizar técnicas in silico, se logró el análisis de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las moléculas prototipos y a partir de los resultados de las propiedades y de los parámetros de los filtros de druglikeness se escogió el análogo que contara con las mejores propiedades para unirse a su diana molecular RANKL y permitir su bloqueo , el cual era el fin para esta investigación para la reducción de la osteoclastogénesis.

Para la elaboración de los 43 análogos, se tomó en cuenta los grupos funcionales que contaban con interacción con la diana molecular RANKL según la literatura y se escogió el análogo 20 , el cual fue el más importante para la investigación, que aunque no presenta mejor afinidad de unión, interacciona en los sitios de unión que se describen en artículos para que se produzca el bloqueo necesario, sin embargo, no se puede descartar que distintos análogos que cuentan con mejores afinidades de unión y propiedades adecuadas puedan producir un bloqueo que permita reducir la osteoclastogénesis, no obstante, se necesita de una mayor cantidad de estudios para afirmar esta teoría.

Mediante el anclaje molecular, se pudo observar, la interacción que se produce entre RANK y RANKL lo que provoca la maduración de los osteoclastos, la pérdida de hueso, por ende, una futura osteoporosis. Sin embargo, se observó de la misma manera, que la

osteoprotegerina (OPG) presente en nuestro organismo se une en los mismos sitios de unión de RANK para evitar su interacción y que no se produzca esta patología. Con esta investigación se buscaba que la molécula diseñada tomara el papel de OPG para el bloqueo del sistema RANK/RANKL/OPG, que según el anclaje molecular si se une en los mismos sitios que la OPG.

Recomendaciones

Los factores de riesgo modificables deben ser tomados en cuenta desde la juventud, ya que el estilo de vida saludable, ejercicio y una ingesta adecuada de vitamina D y calcio permiten disminuir la probabilidad de padecer osteoporosis en el futuro. De igual forma, se debe evitar las caídas en los pacientes que padecen osteoporosis, debido a que la recuperación en edades avanzadas suele ser por un tiempo prolongado, lo que provoca que el paciente pueda presentar cuadros de ansiedad, depresión y aumentar la mortalidad.

Mediante la investigación realizada se propone que los estudiantes de farmacia principalmente de Universidad de la Internacional de Américas indaguen más detalladamente en la química medicinal, debido a que es de gran utilidad para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos los cuales pueden presentar mejores propiedades tanto fisicoquímicas como farmacocinéticas que puedan llevar a la prevención o cura de enfermedades como la osteoporosis.

Desarrollar investigaciones a nivel de compañías farmacéuticas en las cuales se pueda indagar o comprobar sitios de unión diferentes de los receptores señuelos descritos hasta ahora en la literatura que permitan el bloqueo exitoso de RANKL para la no activación de los osteoclastos y así evitar la osteoclastogénesis principalmente en mujeres postmenopáusicas. Esto debido a que la osteoporosis es una patología que afecta principalmente a este grupo de la población.

Se propone que se diseñen nuevos medicamentos que actúen sobre la vía de RANK/OPG/RANKL, ya que el bloqueo de esta, permite la supresión de la formación y el mantenimiento del hueso, disminuyendo la resorción ósea lo que permite al paciente que se le administre dicho medicamento con u intervalo de dosificación más amplio reduciendo efectos secundarios y beneficiando directamente a las mujeres postmenopáusicas que presenten un elevado riesgo de fracturas.a supresión de la formación y el mantenimiento del hueso.

BIBLIOGRAFÍA

Abdulrazzaq, Y., Alahmad, M., Ali, B., Amir, N., Dhanasekaran, S., John, A. y Salim, M. (2017). Polimorfismos genéticos del citocromo P450-1A2 (CYP1A2), Universidad de Al Ain, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos. doi.org/10.1371/journal.pone.0183424.

ACOG. (2020). Osteoporosis: Women's Health: The American College of Obstetricians and Gynecologists.

Aguilar, M., Álvarez, J., González, E., Navarro, M. y Pozo, M. (2009). Osteoporosis involutiva tipo i en la mujer posmenopáusica: diagnóstico y manejo clínico: Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas, 18(4), 77-84.https://doi.org/10.1016/S1132-8460(09)73462-2.

Alastuey, C., Ariza, G. y González, M. (2010). Osteoporosis y osteomalacia. Tratado de Geriatría para residentes.

Albaladejo, G. (SF). Diseño de fármacos basado en la estructura. (Tesis Doctoral). Universidad Complutense.

Alberca, L. (2018). Búsqueda asistida por computadora de nuevos fármacos antichagásicos análogos de poliaminas (Tesis doctoral). Universidad Nacional de la Plata, 1-188.

Alcantar, E. (2010). Estructura y metabolismo de tejido óseo: Revista Medigraphic, 6(1).

Altamar, G., Arenas, H., Builes, A., Chalem, M., Fernández, D., González, D., González, M., Jaller, J., Linares, F., Londoño, R., Medina, A., Molina, G., Molina, J., Páez, A., Pérez, C., Pineda, G., Pinilla, E., Reina, E., Román, A., Rosero, O., Rueda, C., Rueda, P., Sánchez, F., Terront, A., Vargas, F., Vásquez, E. y Vélez, J. (2018). II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica: Revista Colombiana de Reumatología, 25(8), 184-210. https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006.

Álvarez, L., Casal, I. y Sánchez, F. (2010). Anticuerpos monoclonales terapéuticos, Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

Álvarez, R., Mendoza, F., Torre, F., Callejo, A. y Arizaga, A. (2014). Actualización en el manejo de la osteoporosis. Manejo desde una unidad de dolor (1° parte): Revista de la Sociedad Española del dolor, 21(6), 328-337.

Álzate, O., Giraldo, N. y Alvarán, L. (2015). Reconteo de los huesos del esqueleto humano: Revista Facultad de Medicina, 64(3). DOI: http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.48750.

An, J., Leeuwenburgh, S., Wolke, J., y Jansen, J. (2016). Mineralization processes in hard tissue: Bone. En Aparicio, C., y Ginebra, M. España, (129-146).

Andrade, J. y Mora, C. (2014). Farmacología General. McGraw Hill.

Antón, J. (2016). Osteopenia en las enfermedades metabólicas hereditarias (ECM): Reumatología Pediátrica y Equipo Guía metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Arana, C., García, C., Fernández, M., Padilla, M., Pando, M., Rodríguez, J. y Ruiz, E. (2011). Calcio y vitamina D. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria- Especializada.

Aranza, M., Guerra, L., López, M., Rubio, G., Olmedillo, E. y Otero, L. (2014). Niveles de expresión de RANKL y OPG en el área de tensión de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas: Revista Javeriana, Universidad Odontológica, 33(70), 31-37. http: //dx.doi. org/10.11144/Javeriana.UO33-70.nert.

Araujo, V., Cardona, D., Cardona, E., Díaz, V., Gámez, J., Guzmán, A., Nava, A., Ramírez, M. y Totsuka, S. (2018). Factores nutricionales relacionados con la osteoporosis: Residente, 13(1), 23-30.

Arboleya, L. y Castañeda, S. (2013). Osteoinmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo: Revista Reumatología Clínica, 9(5), 303-3015.DOI: 10.1016/j.reuma.2013.02.008.

Armijo, R., Pérez, J. y Torres, L. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Arribas, M., Bailón, E., Gallo, F., Iglesias, M. y Pérez, M. (2010). Osteoporosis Manejo: prevención. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.

Avilés, M. (2015). Nuevos Fármacos en la Osteoporosis: Hospital Universitario San Ceciliano, Granada.

Azcárate, M. (2018). Investigación documental: Importancia de la biodisponibilidad en el proceso de desarrollo de medicamentos. (Tesis doctoral). Universidad de Quintana Roo, México

Bagur, A., Chiarpenello, J., Claus, H., Gamba, J., González, C., Mastaglia, S., Messina, O., Moggia, M., Negri, A., Rey, P., Sánchez, A. y Schurman, L. (2012). Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Minera, 73(1).

Balajee, R. y Rajan, D. (2011). Molecular Docking and Simulation studies of Farnesyl Trasnferase with the potential inhibitor Theflavin: Journal of Applied Pharmaceutical Science 01 (08), 141-148.

Ballón, W. y Grados, E. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos: Revista Conciencia, (7)2, 55-72.

Baró, F., Cano, A., Cancelo, M., Estévez, A., Fernández, J., González, S., Neyro, J., Rodríguez, E., Ruiz, E., Sánchez, R. y Villero, J. (2012). Osteoporosis: Asociación española para el estudio de la menopausia.

Barón, R., Ferrari, S. y Russell, G. (2010). Denosumab y bifosfonatos: diferentes mecanismos de acción y efectos: Revista Elsevier, 48(4), 677-692. https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020

Barrera, M., Lancheros, L. y Vargas, M. (2012). Consumo de calcio: evolución y situación actual: Revista Facultad de Medicina, 60(1).

Bastida, J. (2015). ¿Cómo se puede medir el riesgo de fractura? : Guía práctica del manejo de la Osteoporosis y prevención de la fractura por fragilidad en Atención Primaria. Pontevedra, 39–48.

Bastida, J., Palacios, S., Carbonell, C. y Valdés, C. (2011). Osteoporosis postmenopáusica: prevención de fracturas por fragilidad: Guía de Buena Práctica Clínica.

Bazán, P. (2013). Compromiso vertebral por osteoporosis. Un punto de vista traumatológico, 9(3), 202-213.

Berman, H., Burley, S., Kleywegt, G., Nakamura, H., Marley, J. y Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): el archivo de estructura macromolecular global único, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. doi: 10.1007 / 978-1-4939-7000-1_26.

Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Sánchez, I. y Mora, J. (2019). Anticuerpos monoclonales específicos: desarrollo, producción y anticancerígena: Revista Médica de la Universidad de Costa Rica, 13(1).

Bethel, M. (2019). Cuál es el papel de los osteoclastos en la patogénesis de la osteoporosis, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Georgia.

Bi, Z., Chong, Y., Guo, X., Li, B., Li, G., Wang, X. y Zhang, S. (2017). Regulación de los osteoclastos de los osteoblastos a través de la transducción de señal inversa RANK-RANKL in vitro: Revista de Medicina Molecular, 16(4), 3994-4000. https//doi/10.3892 / mmr.2017.7039.

Billington, E. (2019). Romozumab: Revista Osteoporosis Canadá. https://osteoporosis.ca/about-the-disease/treatment/romosozumab/.

Blázquez, C. (2012). Sistema esquelético: funciones. huesos: estructura y clasificación. histología del tejido óseo: células, tejido óseo compacto y tejido óseo esponjoso. formación y crecimiento de los huesos. divisiones del sistema esquelético. principales huesos de las diferentes regiones del esqueleto: Revista Sistema Óseo, Universidad Veracruzana.

Bocanegra, V., Mireles, M., Ninfa, M., Palos, Isidro., Rivera, G. y Rosas, G. (2014). La química medicinal (química-farmacéutica) en la salud pública: nuestra experiencia en el diseño de moléculas con potencial terapéutico: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 45(1).

Bolaños, P. (2018). Metabolismo óseo y nutrición: osteopenia y osteoporosis: Instituto de Ciencias de la Conducta (ICC).

Bolton, E. (2015). Bases de datos de sustancias y compuestos de PubChem, Biblioteca Nacional de Medicina EE. UU. Doi: 10.1093 / nar / gkv95/.

Bolster, M. (2018). Osteoporosis, Harvard Medical School, (1).

Bonewald, F. (2013). The amazing osteocyte.: Journay Bone Mineral, 229-238. http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.320

Bonis, J., Bryant, V., Díaz, A., Herrero, S., Jamart, L. y León, F. (2015). Prevención de fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 7(2). http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X201500020000.

Bottino. M. y Lanari, C. (2010). Localización extra nuclear de receptores esteroides y activación de mecanismos no genómicos, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Argentina.

Bouzón, C. y Duque, G. (2011). Osteoporosis senil: una actualización: Revista Española de Geriatría y Gerontología, 46(4), 223-229. DOI: 10.1016/j.regg.2011.02.010.

Bover, J., Egido, J., Fernández, E., Martínez, A., Praga, M., Solozábal, C. y Torregrosa, J. (2015). Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica: Revista Nefrología, 35(1), 28-41. doi: 10.3265/Nefrologia.pre 2014. Set.11796.

Brandan, N., Llanos, I. y Rodríguez, A. (2012). Regulación hormonal del balance fosfocálcico: Cátedra de Bioquímica-Facultad de Medicina- U.N.N.E.

Cabezón, M., Fuentealba, C. y Weitz, J. (2017). Osteoporosis. Parte I – Generalidades: Revista Gastroenterología Latinoamericana, 28(1),16-24.

Calvo, M. (2015). Metabolismo Mineral Óseo: La Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 32(2), 326-334.

Carbonell, C., Martín, J. y Valdés, C. (2010). Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis, Organización Médica Colegial, España.

Carranza, A., Segura, A., Cárdenas, A. y Herrera, S. (2019). Reposicionamiento de fármacos identificados por métodos computacionales (SVBS), para su uso como terapias contra el

cáncer, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.

Cauley, J. (2013). Impacto en la salud pública de la osteoporosis: Revista de Gerontología, 68(10), 1243-1250.https://doi.org/10.1093/gerona/glt093

Cedillo, L., López, M. y Gutiérrez, B. (2015). ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune?: Revista de Ciencia.

Chalmeta, I., García, M., González, L., Martínez, I., Molina, Muñoz, M., Negueroles, R., Nuñez, C., Ivorra, J., Román, A., Ybañez, D. y Valero, L. (2013). Osteoporosis. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Chapurlat, R. y Confavreux, C. (2016). Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. Rheumatology,55(10).

Chelala, C., Zaldívar, A. y Bruzón, L. (2017). Factores de riesgo y la prevención de la osteoporosis: Correo Científico Médico, 21(4).

Cheng, H., Johnson, S., Kopple, K., Smith, B., Ward, K. y Veber , D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug: Journal of Medicinal Chemistry, 2615-2623.

Chico, M., García, M., García, P., Laguna, J., Órpez, M. y Ramírez, C. (2013). Osteopenia y osteoporosis en mujeres con factores de riesgo. Metas de Enfermería, 16(5), 26-30.

Cisneros, F., De la Peña, M., García, P., Hernández, J., Jasqui, S., Mercado, V., Mirassou, M., Morales, J, Peña, D., Vallejo, J. y Vázquez, A. (2015). Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana, Medicina Interna México, 596-610.

Cóbar, O. (2010). Elucidación del sitio de reacción de calyxaminas a y b en la acetilcolinesterasa y diseño de un fármaco derivado de calyxaminas a y b potencialmente activo contra el alzheimer, por medio de nanotecnología computacional. (Tesis doctoral). Universidad de San Carlos de Guatemala.

Contreras, A., García, J., Guerra, J., Guerra, M., Lozada, M., Saleh, N., Urdaleta, J. y Villalobos, N. (2015). Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas: Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, 80(5), 385-393.

Coreño, J. y Méndez, M. (2010). Relación estructura -propiedades de polímeros: Revista educación química, 21(4).

Corona, E., Enríquez, A., Esparza, Y., Farias, K., Gámez, J., González, L., Nava, C., Saldaña, A. y Vásquez, J. (2016). El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis, Residente, 11(3), 99-104.

Cortéz, F. (2018). Identificación de moléculas naturales con potencial actividad antibacteriana, contra bacterias gram positivas, a través del análisis *in silico* de propiedades fisicoquímicas de dos librerías de compañías farmacéuticas. (Tesis doctoral). Universidad de Santander, Chile.

Cuanalo, L., Merino, S., Scior, T. (2010). Cribado Virtual. Facultad de Ciencias Químicas, BUAP.

Daina, A., Michielin, O. y Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules: Nature Research. doi: 10.1038/srep42717.

Dallas, S. y Bonewald, F. (2010). Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte: Annals New York Academic of Sciencies, 437-443. http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05246.x

Del Pino, J. (2010). Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 2(4), S15-S20.

Delves, P. (2019). Inmunidad adquirida. University College London.

Dempster, D., Lambing, C., Kostenuik, P. y Grauer, A. (2012). Papel de RANK Ligand y Denosumab, un inhibidor dirigido de RANK Ligand, en la salud ósea y la osteoporosis: una revisión de datos preclínicos y clínicos: Revista Elsevier, 34(3), 521-536. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.002.

Díaz, M. (2018). Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología: Revista Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 10(1), 2-4.

Díaz, N. (2015). Receptores Con Actividad Tirosina Quinasa. Autofosforilación. Revista Biocáncer.

Doménech, M. (2010). Fisiopatología Ósea: Revista Sociedad Valenciana de Reumatología, 2(5),30-34.

Echemendía, B. (2011) Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones: Revista Cubana de Higiene y Epidemiología, 49(3), 470-481. http://scielo.sld.cu.

Elizaga, I. (201). Remodelado Óseo en Pacientes Epilépticos: Estudio de Biomarcadores y Polimorfismos. (Tesis doctoral). Universidad de Murcia.

Enríquez, J., López, X., Robles, C., Rodríguez, G., Ruiz, J. y Velasco, V. (2014). Propiedades físicas, químicas y biológicas de tres residuos agrícolas compostados: Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

Ensuncho, A., Robles, J. y Figueredo, S. (2017). Modelado de las Relaciones Cuantitativas Estructura Actividad (QSAR) de los Derivados 5-(Nitroheteroaril) -1,3,4- tiadiazol con Actividad Leishmanicida: Revista Información Tecnológica, 28(2).

Eraso, M., González, D., Martínez, L., Mejía, C., Olarte, C., Paz, J., Pinilla, E., Sarmiento, A., Vallejo, M. y Vega, M. (2016). Recomendaciones para prevención y manejo de osteoporosis y fractura por fragilidad en sujetos mayores de 50 años: Revista Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría, 30(4).

Escuela de Medicina / Departamento de Anatomía / Pontificia Universidad Católica de Chille, (SF). Terminología Anatómica y Médica, Morfología Humana.

Fajardo, J. (2017). Perfil clínico de los pacientes atendidos en una consulta de osteoporosis. (Tesis doctoral), Universidad de Cantabria.

Fernández, D., Londoño, J., Mora, C., Reyes, E., Santos, P. y Valle, R. (2010). Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica: Revista Colombiana de Reumatología, 17(2).

Fernández, R. (2018). Anticuerpos monoclonales: pasado, presente y futuro: Centro de Investigación y Biotecnología.

Fiter, J. (2010). Presente y futuro de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la osteoporosis: Revista Reumatología Clínica, 7(2), S8-S12. doi: 10.1016/j.reuma.2011.04.003.

Fonseca, C. y Sáenz, D. (2012). Osteoporosis actualización y manejo integral: Revista fármacos, Universidad de Costa Rica, 1(1), 1-14.

Francis, L., Duvergel, B., Barthley, L y Jarrosay, C. (2010). Osteoporosis en la tercera edad: Revista Información Científica, 71(3).

Gallastegui, C., Bernárdez, B., Regueira, A., Dávila, C. y Leboreiro, B. (2011). Inmunología: Revista Boliviana, 1(4).

García, A. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos: Revista Neurología, 26(5), 301-306. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.005.

García, Y. (2010). Fundamentos farmacológicos en anestesia intravenosa. Servicio de anestesiología, Hospital Vall' de Hebrón.

Giner, M., Gómez, D., Vilá, A., Álvarez, A. y Montañez, F. (2012). Seguridad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis: Farmacéuticos de Atención Primaria, 10(2), 44-49.

Gómez, MJ. (2010). La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis: Revista Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 2(4), 10-4.

González, A., Sánchez, Y. y Ibarra, B. (2013). Factores de riesgo para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de Guadalajara, Jalisco: Revista Salud Pública de México, 55(6).

González, C., González, D, Messina, O., Sánchez, A., Schurman, L., Sedlinsky, C. y Uña, C. (2017). Guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

González, J. y Olmos, J. (2010). Fisiología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, (2), 5-17.

Ghose, K., Viswanadhan , V. y Wendoloski, J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases: Journal of Combinatorial Chemistry, 1 , 55–68. DOI:10.1021/cc9800071.

Guillén, E., Blasco, C., Navarro, J. y Silvestre, A. (2018). Osteoporosis en alcoholismo crónico: un problema infravalorado. Incidencia y complicaciones de las fracturas en el paciente alcohólico: Revista Española de Cirugía Osteoarticular, 53(276).

Guzmán, K., Pazmiño, A., Ortiz, L. y Ocaña, J. (2015). osteoporosis en la mujer adulta: Revista Cubana de Reumatología, 9-7.

Guzmán, K., Pazmiño, A., Ortiz, L. y Ocaña, J. (2018). La osteoporosis posmenopáusica. Su vigencia como problema de salud actual: Revista Cubana de Reumatología, 20(1), 1-9. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1174299.

Hadjidakis, D. y Androulakis, I. (2006). Bone remodeling: Annals of the New York Academy of Sciences, 385-396.http: //dx.http://dx.doi.org/10.1196/annals. 1365. 035

Hernández, D., Marrero, L. y Ledea, C. (2012). Empleo de la medicina nuclear y las técnicas de imágenes en las afecciones del sistema óseo: Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología, 26(2),190-212.

Hernández, W., Mendoza, F., Barrera, B. y Peña, J. (2016). Visualización de biomoléculas con herramientas computacionales, Universidad de Papaloapan, México.

Henríquez, M. y Gómez, M. (2018). Tratamiento de la Osteoporosis: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 10(1), 13-17.

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. México: McGraw Hill.

Iduarte, B. (2018). Establecimiento y caracterización de dos modelos para el estudio de la remodelación ósea. (Tesis doctoral). Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California.

Ima, S., Subramaniam, S. y Yong, K. (2018). Performance of Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST) in Predicting Osteoporosis—A Review: International Journal of Environmental Research and Public Healt.

Islas, L. (2012). El ácido lisofosfatídico activa directamente el canal iónico TRPV1 a través de fibras terminales tipo C: Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 8(8), 737.

James, G., Hutchison, G., Morley, C., Swain, C., Vandermeersh, T. y Winter, H. (2020). Open Babel Documentation: Journal of Cheminformatics

Jean, E. y Braune, F. (2010). Antropología, salud y enfermedad: una introducción al concepto de cultura aplicado a las ciencias de la salud: Revista Latinoamericana, 18(3).

Jiang, Y., Lu, Q., Luan, X., Wang, J., Wang, Q., Yuan, H., Zhang, S. y Zhao, W. (2012). Crystal Structure of Human RANKL Complexed with Its Decoy Receptor Osteoprotegerin: The Journal of Immunology,189(1), 245-252. doi.org/10.4049/jimmunol.1103387.

Katzug, B. y Trevor, A. (2012). Farmacología básica y clínica. McGraw Hill.

Lafita, J., Pineda, C., Fuentes, C. y Martínez, J (2008). Osteoporosis secundaria: Revista Anales del Sistema Sanitario de Salud de Navarra, 27(4).

Lerner, U. H., (2012). Osteoblasts, Osteoclasts, and Osteocytes: Unveiling Their Intimate-Associated Responses to Applied Orthodontic Forces Seminars in Orthodontics, 18(4), 237-248. doi: 10.1053/j.sodo.2012.06.002.

Lim, S., Rahman, M. y Tejo, B. (2011). Structure-based and ligand-based virtual screening of novel methyltransferase inhibitors of the dengue virus. BMC bioinformatics, 12-24.

López, L. (2016). Conociendo nuestro cuerpo. Guía didáctica, Departamento de Biología. Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador.

Lorente, R., Azpeitia, J., Muñoz, A., García, J., Díez, P., Grande, M. (2011), Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in the Diagnosis of Osteoporosis: A Practical Guide. Am J Roentgenol,196(4),897–904.

Machado, N., Téllez, G. y Castaño, J.(2007). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas, Asociación Colombiana de Infectología.

Mandeville, P. (2012). Diseños Experimentales: Revista Científicas de América Latina, 15(57).

Marie, P. J., y Cohen-Solal, M. (2017). The expanding life and functions of osteogenic cells: From simple bone making cells to multifunctional cells and beyond. Journal of Bone and Mineral Research, 33(2),199-210. doi: 10.1002/jbmr.3356.

Marino, S., Logan, J.G., Mellis, D. y Capulli, M. (2014). Generation and culture of osteoclasts. Bonkey reports. doi: 10.1038/bonekey.2014.65.

Martín, J. (2010). ¿Qué es la osteoporosis? Clasificación y epidemiología, Organización Médica Colegial de España.

Martín, J., Consuegra, B. y Martín, M. (2015). Factores nutricionales en la prevención de la osteoporosis: Revista Nutrición Hospitalaria, 32(1), 49-55.

Martín, R., Rosas, J. y Santos, G. (2010). Avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea: Rank/Rankl/Osteoprotegerina: Revista Sociedad de Reumatología, 2(5), 29-32.

Martínez, C. (2013). Monografía: Las Fracturas Patológicas. (Tesis doctoral). Universidad de Cantabria. España.

Martínez, E. (2016). El calcio, esencial para tu salud, Nutrición Hospitalaria, 33(4). http://dx.doi.org/10.20960/nh.341.

Martínez, M., Luna, F. y Peña, A. (2013). Manual de Osteoporosis: Revisa de Rehabilitación de la Osteoporosis, 1(15).

Medina, J., Fernández, E. y Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora: Revista Educación Química, 26(3), 108-186. https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002.

Mikán, J. y Oliveros, W. (2007). Osteoclastogénesis y enfermedades óseas: Revista Médica, 15(2), 261-270.

Ministerio de salud. (2012). Guías clínicas de ortopedia, San Salvador, Salvador. http:// http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/Guias_Clinicas_de_Ortopedia.pdf.

Molina, J. y González, L. (2010). Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio, Universidad de Antioquia.

Monsalve, C., Reyes, V., Parra, J. y Chea, R. (2017). Manejo terapéutico de la sintomatología climatérica: Revista Perú de Ginecología y Obstetricia, 64(1).

Montalvo, C. (2010). Tejido Óseo, Facultad de Medicina, Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Morcillo, M. (2017). Osteoporosis, prevención y tratamientos: nuevos fármacos. (Tesis doctoral). Universidad Complutense. España.

Moretó, A. (2014). Polimorfismos en los genes del sistema inmune innato y riesgo de infección en pacientes con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. (Tesis doctoral). Universidad de Cantabria.

Morrinson. R. y Russel, A. (2010). El índice SCORE y las evaluaciones de la densidad mineral ósea: BC Medical Journal, 42(6), 302-303.

Mysinger, M., Carchia, M., Irwin, J. y Shoichet, B. (2012). Better ligands and decoys for better benchmarking, Medicine Chemistry. 55, 6582–6594.

Naranjo, J. y Salcedo, C. (2018). Modelamiento molecular de análogos al fármaco fluoxetina que actúa como inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS) mediante relaciones cuantitativas estructura - actividad (QSAR). (Tesis Doctoral). Universidad El Bosque, Colombia.

Netter, F. (2011). Atlas de Anatomía Humana. McGraw Hill.

Neyro, J., Cano, A. y Palacios, S. (2011). Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK/RANKL/OPG: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 3(2), 105-112. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360933652006.

Neyro, J., Cancelo, M. y Palacios, S. (2013). Inhibición del RANK-L en la fisiopatología de la osteoporosis. Evidencias clínicas de su empleo: Revista de Ginecología y Obstetricia de México, 8(1), 146-157.

Nogués, X., Guerri, R., Solé, E. y Díez, E. (2012). Impacto Socioeconómico de la Osteoporosis: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 3, S8-S11.

Ochoa, S. (2018). Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención. (Tesis doctoral). Universidad Complutense.

Ouu-Yang, S., Lu, J., Kong, X., Liang, Z., Luo, C. y Jiang, H. (2012). Computational drug discovery. Acta Pharmacologia Sínica, 1131-1140.

Oviedo, S. (2013). Osteoporosis secundaria. tratamiento actualizado: Revista clínica Médica Los Condes, 24(5), 805-811. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70227-X

Parada, E. (2012). Aproximación a la química de los compuestos de coordinación y su enseñanza en educación media, Universidad Nacional de Colombia.

Parham, P. (2015). The Immune System. Garland Science.

Pederson, L., Ruan, M., Westendorf, J. J., Khosla, S., Riley, J. y Oursler, M. J. (2010). Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(52), 20764-20769. doi: 10.1073/pnas.0805133106.

Peniche, A. (2011). La quimio informática, una herramienta eficiente para desarrollar los medicamentos del futuro: Revista Teoría y Praxis Investigativa, 6(1).

Pérez, J. y Maroto, K. (2015). Osteoporosis primaria: revisión bibliográfica del estado de osteoporosis en costa rica: Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 753-758.

Pérez, J. y Maroto, K. (2018). Osteoporosis Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria: Revista Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines, 35(1).

Posada, A., Aguirre, H., García, J., Lodoño, J. y Valle, R. (2015). Terapias en osteoporosis Primaria: Revista Colombiana de Reumatología, 24(5), 20-35.

Posada, A., Aguirre, H., García, J., Lodoño, J. y Valle, R. (2016). Nuevas terapias en osteoporosis: Revista Colombiana de Reumatología, 23(1), 34-43.

Prieto, F. y Medina, J. (2018) Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Prieto, L. y Prieto, S. (2010). Fisiología Humana. McGraw-Hill.

Puerta, A. (2013). Unidad didáctica para la enseñanza de las enzimas apoyada en TIC bajo el modelo enseñanza para la comprensión. (Tesis doctoral). Universidad Nacional de Colombia.

Pujadas, M. (2014). Interfaces proteína-proteína: un nuevo tipo de diana terapéutica (Tesis doctoral) Universidad de Barcelona, España.

Quesada, J. (2010). Nutrición y Osteoporosis. Manual práctico de nutrición y salud.

Raggatt, L. J., y Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. Journal of Biological Chemistry, 285(33), 25103-25108. doi: 10.1074/jbc. R109.041087.

Ramírez, J. (2014). Enzimas: ¿qué son y cómo funcionan?: Revista Digital Universitaria, 15(12). http://www.revista.unam.mx/vol.15/num12/art91/#.

Real Academia Española (2020).

Reyes, M. y Troche, Y. (2012). Utilización de bifosfonatos en las enfermedades de los huesos: Revista Cubana de Revista Cubana de Farmacia, 46(4),457-469.

Riancho, J. y Delgado, J. (2011). Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto: Revista Reumatología Clínica, 7(2), 1-4.

Rivadeneira, F., y Mäkitie, O. (2016). Osteoporosis and bone mass disorders: from gene pathways to treatments. Trends in Endocrinology & Metabolism, 27(5), 262-281. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.006.

Rodríguez, L., Escalona, J., Rojas, J. y Hernández, E. (2016). Diseño de fármacos con potencial tumoral: Revista Cubana de Química, 28(2), 579-594.

Rodríguez, L. y Rodríguez M. (2011). Factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas: Revista Canarias Médica y Quirúrgica, 9(26), 42-48.

Rodríguez, P. (2010). Prevención de osteoporosis: Revista Médica Clínica Las Condes, 21(5), 765-770. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70598-8.

Rodríguez, R. (2013). Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw-Hill.

Roig, D. y García, J. (2013). Historia de la SEIOMM (1987-2013): Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 4(5). http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2013000400006.

Roldán, E. (2015). ¿bifosfonatos, inhibidores Rank o anticuerpos antiesclerostina para tratar la osteoporosis?: Actualización Revista Osteología, 11(7), 71-77.

Ross, A. (2013). Osteoclastogénesis y el remodelado óseo: Revista de Endocrinología, 2(1).

Rueda, C. y Palacios, S. (2010). Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG: Revista Colombiana de Menopausia, 20(4).

Ruiz, I. (2010). Estrógenos y Homeostasis Ósea: Revista Colombiana de Menopausia, 3(3).

Saladín, K. (2012). Anatomía y Fisiología. McGraw Hill.

Saldívar, F., Prieto, F. y Medina, J. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional¸ Universidad Nacional Autónoma de México. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002

Sánchez, C. (2018). Osteoporosis y diagnóstico por radiografía convencional de fracturas vertebrales osteoporóticas: Revista Médica Sinergia, 3(10), 7-11. DOI: https://doi.org/10.31434/rms.v3i10.143

Sánchez, M. (2013) Anticuerpos monoclonales empleados como agentes terapéuticos en enfermedades inflamatorias: Revista de Bioquímica y Patología Clínica, 77(3).

Sharma, S., Mittal, A., Mahajan, A. y Gohil, R. (2020). Epigenetic and transcriptional regulation of osteoclastogenesis in the pathogenesis of skeletal diseases: a protocol for a systematic review, Health Sciencies, https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123083.

Sierra, O. (2014). Comunicación Osteoblasto – Osteoclasto: Revista Colombiana de Menopausia, 3(3).

Siverio, J. (2018). Anticuerpos monoclonales terapéutico, Universidad de la Laguna, 1-18.

Stern, A. R., Stern, M. M., Van Dyke, M. E., Jähn, K., Prideaux, M., y Bonewald, L. F. (2012). Isolation and culture of primary osteocytes from the long bones of skeletally mature and aged mice Biotechniques, 52(6), 361.

Soca, P., Rivas, M., Sarmiento, Y., Mariño, A. y Marrero, M. (2012). Características clínicas, antropométricas y de laboratorio en mujeres con menopausia, Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín.

Sociedad Española de Reumatología. (2017). Osteoporosis: Fundación Española de Reumatología, 1-4.

Sóler, M. (2015). Revisión bibliográfica de los excipientes y su papel en la absorción de los medicamentos. (Tesis doctoral). Universidad Miguel Hernández.

Sotelo, W. y Acevedo, E. (2016). Controversias en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 62(2).

Tejada, M. y Jódar. E. (2012). Calcio y niveles óptimos de vitamina D: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 55–64.

Toche, P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune: Revista Clínica Médica Los Condes, 23(4), 446-457. DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70335-8

Toloyi, F., Maiyoh, G. y Tuei, V. (2019). Pharmacokinetic, Physicochemical and Medicinal Properties of N-Glycoside Anti-Cancer Agent, more Potent than 2-Deoxy-D-Glucose in Lung Cancer Cells: Cancer Science & Research.

Torres, A. y Torres, J. (2018). Climaterio y menopausia: Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de México, 61(2).

Torres, L., Armijo, R. y Pérez, J. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, Centro Nacional de Excelencia en Tecnología de Salud.

Torres, P. (2010). Química de coordinación de ligandos derivados de 1,3- tiazina, pirazol y pirazol- 3,5-disustituidos. (Tesis Doctoral). Universidad de Extremadura. España.

Ulate, G. y Hun, C. (2010). Mecanismo de la respuesta celular a las señales extracelulares: Revista Costarricense de Ciencias Médicas, 17(4).

Walpen, J. (2014). Análisis de utilización y costos de tratamiento de anticuerpos monoclonales, Dirección de Bioquímica, Santa Fe.

Urooj, S., Dhariwal, A., Singh, V. y Alrowais, F. (2019). In Silico Antituberculosis Drug Designing using UCSF Chimera: International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT), 9(2).

Vanrell, L. (2019). Implementación de una plataforma de phage display para la generación de anticuerpos monodominio de llama. (Tesis doctoral). Universidad ORT Uruguay.

Velásquez, M., Drosos, J., Gueto, Carlos., Márquez, J. y Vivas, R. (2013). Método acoplado Autodock–PM6 para seleccionar la mejor pose en estudios de acoplamiento molecular, Universidad Nacional de Colombia.

Vicente, M. (1995). Avances en Ingeniería Genética. RAYCAR

Vidal, M., Medina, C. y Torres, L. (2011). Seguridad de los bifosfonatos: Revista Sociedad Española de Dolor, 43-55.

Villaescuesa, L. (2007). Producción de anticuerpos monoclonales. Universidad de Alcalá.

Wandurraga ,E., Marín, L., Natera, A., Gómez, C. y Mendoza, J. (2016). Evaluación de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres colombianas con osteoporosis posmenopáusica: Revista colombiana de Endocrinología, 3(4), 1-16.

Yoskovitz, G. (2012). Polimorfismos genéticos de RANK/RANKL y su relación con la osteoporosis (Tesis doctoral). Universidad de Barcelona. España. http://hdl.handle.net/10803/98294.

Yujra, M. (2011). Inmunoglobulinas: Revista de Actualización Clínica, 13.

Zanin, L., Páez, A., Correa, C. y De Bartolí, M. (2011). Ciclo menstrual: sintomatología y regularidad del estilo de vida diario: Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.

ANEXOS

Anexo 1

Base estructural	Análogo	F. empírica	MM (g/mol)	# enlace Rotables	# Ac. H	# Don. H	MR	TPSA Å	Log Po/w	Log S
1,2,6,7-Dibenzopireno	2	C26H16N2O3	404.42	2	3	3	124.62	106.41	4.12	-5.93 Mod. soluble
	3	C25H16N2O2	376.41	1	2	3	120.93	89.34	4.49	-6.31 Poco soluble
	4	C26H16N2O2	390.43	2	3	3	124.20	89.34	3.91	-4.42 Mod. soluble
1,12-Benzoperileno	5	C23H14N2O	334.37	1	1	2	108.84	69.11	4.19	-5.66 Mod. soluble
	6	C24H13NO3	363.36	2	3	2	111.40	80.39	4.30	-5.87 Mod. soluble
	7	C25H16N2O3	392.41	3	4	3	119.07	106.41	3.24	-3.80 Soluble
10,11-Benzofluoranteno	8	C22H13NO4	355.34	2	4	3	104.21	100.62	3.59	-5.05 Mod. soluble
	9	C24H17NO3	367.40	3	3	2	110.71	80.39	4.34	-5.57 Mod. soluble
	11	C23H16N2O3	368.38	3	4	3	108.61	106.41	2.70	-2.91 Soluble
	12	C22H14N2O3	354.36	2	3	3	105.34	106.41	3.00	-4.64 Mod. soluble
Acridina	13	C16H14N2O2	266.26	2	3	2	80.39	76.21	2.37	-3.67 Soluble
	14	C15H9NO4	267.24	2	5	2	73.17	87.49	2.23	-3.51 Soluble
	15	C14H11N3O2	253.26	1	3	3	253.26	102.23	1.32	-2.76 Soluble
	16	C15H13N3O2	267.28	2	4	3	78.29	102.23	0.86	-1.22 Muy soluble
Benzatraceno	17	C20H13NO4	331.32	2	4	3	95.04	100.62	2.92	-4.47 Mod. soluble
	18	C21H13NO5	359.33	3	5	3	100.97	117.69	2.84	-4.47 Mod. soluble

	19	C20H16N2O2	316.35	2	3	3	98.00	89.34	2.60	-2.92 Soluble
	21	C19H13NO2	287.31	1	2	2	90.32	63.32	3.73	-5.26 Mod. soluble
Coroneno	22	C26H14N2O3	402.40	2	3	3	124.49	106.41	4.20	-6.06 Soluble
	23	C27H15NO4	417.41g	3	5	3	126.63	100.42	4.13	-4.76 Mod. Soluble
Criseno	24	C20H12O4	316.31	2	4	2	92.88	74.60	3.73	-5.20 Mod. soluble
	25	C19H14N2O2	302.33	1	2	3	94.73	89.34	3.09	-4.65 Mod. soluble
	26	C20H15N3O3	345.35	2	3	4	102.82	132.42	2.15	-4.07 Mod. soluble
Dibenzo [a,h] antraceno	27	C24H14O5	382.36	2	5	3	112.41	94.83	4.26	-6.18 Poco soluble
	28	C23H16N2O2	352.39	1	2	3	112.23	89.34	4.00	-5.77 Mod. soluble
	29	C25H18N2O3	394.42	3	4	3	119.19	106.41	3.25	-3.83 Soluble
	30	C26H20N2O3	408.45	3	4	3	124.16	106.41	3.54	-4.13 Mod. soluble
Pentaceno	31	C23H16N2O2	352.39	1	2	3	112.23	89.34	4.03	-5.77 Mod. soluble
	32	C24H16NO4	381.38	2	4	3	114.79	100.62	4.10	-5.97 Mod. soluble
	33	C24H16N2O2	366.41	2	3	3	115.50	89.34	3.53	-4.04 Mod. soluble
Piceno	35	C24H15NO4	381.38	2	4	3	114.79	100.62	4.12	-5.97 Mod. soluble
	36	C23H17N3O	351.40	1	1	3	113.37	95.13	3.58	-5.25 Mod. soluble
	37	C24H18NO2	366.41	2	3	3	115.50	89.34	3.53	-4.04 Mod. soluble
	38	C25H18N2O3	394.42	3	4	5	119.19	106.41	3.25	-3.83 Soluble
	39	C25H17NO4	395.41	3	5	3	118.06	100.62	3.66	-4.24 Mod. soluble
	40	C18H11NO4	305.28	2	4	3	88.47	100.62	2.78	-4.26 Mod.

Pireno										soluble
	41	C18H13NO2	275.30	2	3	2	84.78	63.32	2.73	-2.70 Soluble
	42	C18H11NO3	289.26	2	3	2	85.20	80.39	2.94	-4.20 Mod. soluble
	43	C18H14N2O2	290.32	2	3	3	89.18	89.34	2.06	-2.00 Soluble

Nota: Elaboración propia, (2020).

Anexo 2

Propiedades farmacocinéticas de los análogos de moléculas prototipo

Base estructural	Análogo	Abs. gastro	Sustrato CYP	Base estructural	Análogo	Abs. gastro	Sustrato CYP
1,2,6,7-Dibenzopireno	1	Alto	1A2	Coroneno	1	Alto	-----
	2	Alto	-----		2	Alto	-----
	3	Alto	1A2, 2C19	Criseno	1	Alto	-----
	4	Alto	2D6		2	Alto	1A2
1,12-Benzoperileno	1	Alto	1A2		3	Alto	-----
	2	Alto	-----	Dibenzo [a,h] antraceno	1	Alto	-----
	3	Alto	-----		2	Alto	1A2, 2C19, 2D6
10,11-Benzofluoranteno	1	Alto	------		3	Alto	-----
	2	Alto	1A2		4	Alto	-----
	3	Alto	------	Pentaceno	1	Alto	1A2, 2C19, 2D6
	4	Alto	------		2	Alto	------
	5	Alto	1A2		3	Alto	2D6
Acridina	1	Alto	1A2		4	Alto	-----
	2	Alto	-----	Piceno	1	Alto	------
	3	Alto	1A2, 2D6		2	Alto	1A2, 2C19, 2D6, 3A4
	4	Alto	1A2		3	Alto	2D6
Benzatraceno	1	Alto	-----		4	Alto	------
	2	Alto	-----		5	Alto	------
	3	Alto	-----	Pireno	1	Alto	-------
	4	Alto	------		2	Alto	1A2
	5	Alto	1A2, 2C19		3	Alto	1A2
					4	Alto	1A2

Nota: Elaboración propia (2020).

Anexo 3

Filtros de druglikeness de los análogos de las moléculas prototipo

Base estructural	Análogo	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1,2,6,7-Dibenzopireno	1	Si 1 infracción: MLOGP>4.15	No 1 infracción: WLOG>5.6	Sí	No 1 infracción: WLOGP>5.88	No 1 infracción: XLOGP>5
	2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	3	Sí	No 1 infracción: WLOGP>5.6	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOG3>5
	4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1,12-Benzoperileno	5	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP>5
	6	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	7	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10,11-Benzofluoranteno	8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	9	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	10	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	11	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	12	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Acridina	13	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	14	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	15	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	16	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Benzatraceno	17	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	18	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	19	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	20	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	21	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Coroneno	22	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	23	Sí	No 1 infracción: WLOGP>5.6	Sí	Sí	Sí
Criseno	24	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	25	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	26	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: TPSA>131.6	Sí
	27	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Dibenzo [a,h] antraceno						1 infracción: XLOGP3>5
	28	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	29	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	30	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pentaceno	31	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	32	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	33	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	34	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Piceno	35	Sí	Sí	Sí	Sí	No 1 infracción: XLOGP3>5
	36	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	37	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	38	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	39	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pireno	40	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	41	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	42	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	43	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Nota: Elaboración propia, (2020).

Anexo 4

Energía de unión de los análogos de las moléculas prototipo

Base estructural	Análogo	ΔG kcal/mol
1,2,6,7-Dibenzopireno	1	-9.5
	2	-9.2
	3	-9.2
	4	-8.9
1,12-Benzoperileno	5	-8.7
	6	-9.3
	7	-8.6
10,11-Benzofluoranteno	8	-8.8
	9	-8.8
	10	-9.0
	11	-8.7
	12	-8.9
Acridina	13	-7.2
	14	-7.6
	15	-6.7
	16	-7.1
Benzatraceno	17	-8.7
	18	-8.8
	19	-8.2

	20	-8.0
	21	-7.9
Coroneno	22	-8.7
	23	-8.8
Criseno	24	-8.2
	25	-7.9
	26	-8.0
Dibenzo [a,h] antraceno	27	-8.3
	28	-8.8
	29	-8.8
	30	-8.6
Pentaceno	31	-8.6
	32	-9.1
	33	-9.0
	34	-9.4
Piceno	35	-8.9
	36	-8.6
	37	-8.6
	38	-9.0
	39	-9.0
Pireno	40	-7.5
	41	-7.2
	42	-7.9
	43	-7.1

Nota: Elaboración propia (2020).