

El proceso de remodelación ósea

Jaime Gutiérrez Gómez*

INTRODUCCIÓN

El proceso de remodelación ósea implica una serie de pasos que se inician a partir de un estímulo del tejido óseo, que puede ser inducido o provocado por una lesión.

En el proceso para alargar un hueso reviste gran importancia saber que el mecanismo clave es la regeneración ósea (osteogénesis), el proceso natural que repara las fracturas. Aquí, con la ayuda de la cirugía y de un dispositivo ortopédico, se logra «confundir» al hueso y hacerlo crecer un milímetro diario en promedio.

Para comprender mejor este proceso, es necesario revisar algunos aspectos histológicos y fisiológicos del hueso. La homeostasis esquelética, también llamada homeostasis mineral del organismo, está regulada por interacciones entre órganos, células, factores de señal, hormonas y factores de crecimiento que actúan a nivel intra y extracelular para regular el metabolismo del calcio, el cual es fisiológicamente necesario para la formación y remodelado óseo a lo largo de la vida.¹

El tejido óseo se considera un tejido conectivo especializado que se caracteriza por su rigidez y gran resistencia, tanto a la tracción como a la compresión, existiendo dos tipos de hueso: Compacto (*Figura 1*) y esponjoso (*Figura 2*). Además, el tejido óseo está constituido por cuatro componentes microestructurales: células, matriz orgánica, matriz inorgánica y factores solubles de señal integrados dentro de éste.^{1,2}

CÉLULAS ÓSEAS

Los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos son las células identificables en el tejido óseo. Las primeras derivan de células mesenquimatosas pluri-potenciales, también llamadas células madre. Son células polarizadas diferen-

Objetivos:

- a) Analizar la historia del proceso de remodelación ósea y del neoformato durante el alargamiento de un hueso.
- b) Revisar la fisiología ósea durante un proceso de alargamiento.

* Catedrático Departamento de Morfofisiología. Escuela de Medicina IESCH Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, y Profesor adjunto del Curso de Postgrado en Ortopedia, Hospital General Regional Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Vicepresidente de la AMOT.

Dirección para correspondencia:

Dr. Jaime Gutiérrez Gómez.

Médica Norte, 4ª Norte-Poniente 836-3 Col. Centro. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

Correo Electrónico: jaimegtz_doc@yahoo.com.mx

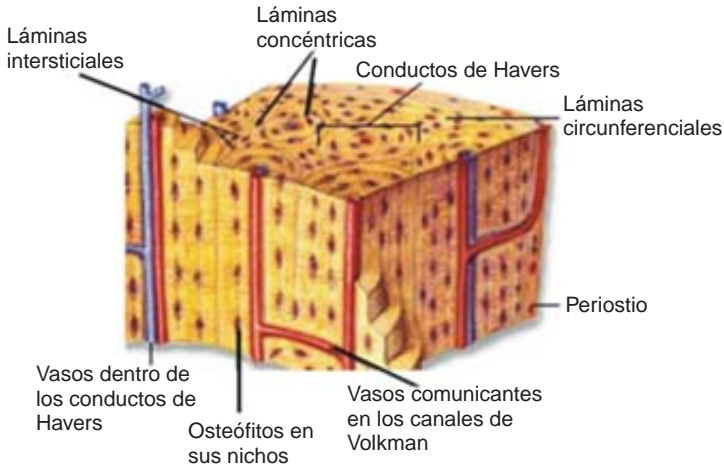


Figura 1. Hueso compacto con todas sus estructuras.

ciadas que sintetizan el colágeno y la sustancia fundamental ósea. Participan en el proceso de mineralización de la matriz orgánica produciendo vesículas de matriz que acumulan iones Calcio y Fosfato y son ricas en fosfatasa alcalina y pirofosfatasa, enzimas que inducen la creación de centros de nucleación para el



Figura 2. Hueso esponjoso.

depósito de las sales minerales. Su vida activa se encuentra entre una y diez semanas; al final de este periodo toman dos destinos posibles: ser rodeadas por la matriz ósea que producen y convertirse en osteocitos (15%), o permanecer en la superficie del tejido óseo recién formado, aplanándose y constituyendo las células de revestimiento óseo (Figura 3a).²

El osteocito es la célula ósea madura, relativamente inactiva. Su nutrición depende de canalículos que penetran la matriz ósea y se conectan a los osteocitos por sus extensiones. La nutrición ósea se realiza a través de canales vasculares que penetran al hueso o se ubican en las membranas conjuntivas que revisten el periostio y el endostio (Figura 3b).²

El osteoclasto es la célula encargada del mantenimiento de la homeostasis ósea. Son capaces de sintetizar y reabsorber, en forma limitada, componentes

de la matriz ósea (*osteólisis osteocítica*) regulando la calcemia. Su vida media es de varios años, incluso décadas; es incapaz de renovarse; su reemplazo se hace a través de la diferenciación de las células precursoras de los osteoblastos. Se localizan en depresiones superficiales de la matriz ósea llamadas lagunas de Howship, adosadas a la superficie de tejido óseo que debe ser removido. Tienen receptores para la calcitonina y producen fosfatasa ácida tartrato resistente (*Figura 3c*).^{1,2}

PROTEÍNAS NO COLÁGENAS

Osteonectina. Es una proteína de peso molecular de 32,000 Kd, que se une al colágeno y a su vez a los cristales de hidroxapatita para favorecer la mineralización.

Osteocalcina. Tiene un peso molecular de 6,000 Kd, se identifica por la presencia de residuos de carboxiglutamato que tienen afinidad por el calcio y una fuerte avidez por la hidroxapatita sin cristalizar.

Proteínas morfogenéticas óseas. Constituyen una superfamilia de proteínas secretadas por los osteoblastos. Incluyen la BMP-2, BMP-4, BMP-7 y TGF- β . Estas proteínas aumentan la rapidez de formación y reparación ósea.

Proteoglicanos. Es un grupo de macromoléculas asociadas a la superficie celular, compuestas por una proteína central a la que se adhieren cadenas de glucosaminoglicanos. Su función es servir como receptor de membrana (Syndecan), y unirse al colágeno de la matriz extracelular.¹⁻³

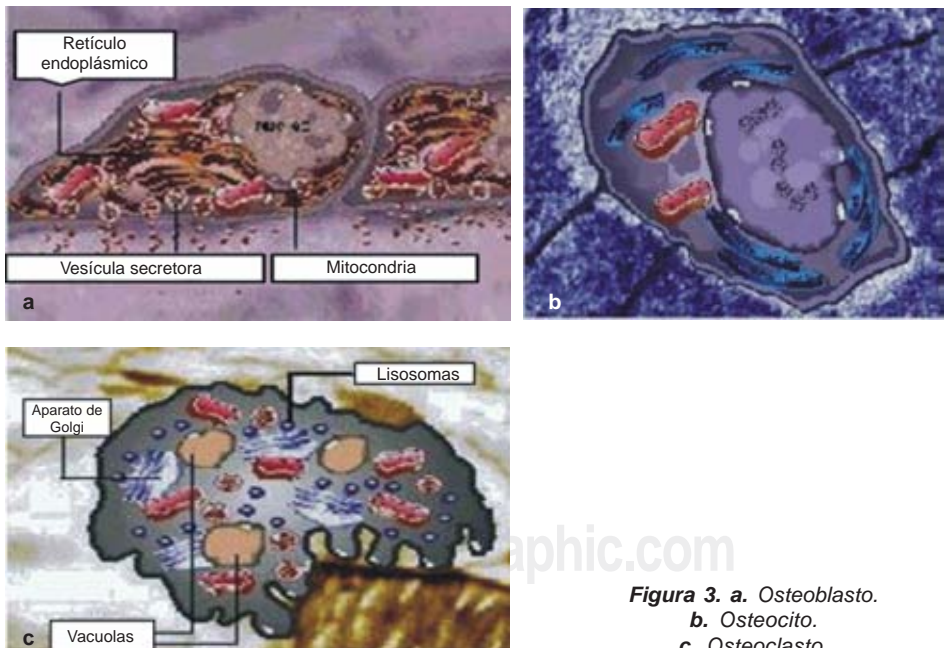


Figura 3. a. Osteoblasto.
b. Osteocito.
c. Osteoclasto.

FISIOLOGÍA ÓSEA

Fisiológicamente, la interacción entre osteoblastos y osteoclastos dinamiza el proceso de reabsorción en el que se produce un descenso del pH por la acción de la anhidrasa carbónica que liberan los osteoclastos para disolver la matriz inorgánica exponiendo la matriz orgánica a la acción de las enzimas proteolíticas. La hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxitamina D3 influyen sobre los osteoblastos para producir la activación de los osteoclastos.

Todo este proceso ocurre en la matriz ósea, compuesta por colágeno fibrilar (tipos I, II, III, V y XI), no fibrilar (tipo IV) y colágenos de triple hélice interrumpida, además de glucoproteínas que modulan la adherencia celular y median en la calcificación de la matriz orgánica para regular la entrada de las células que expresan factores solubles como las proteínas morfogenéticas (BMPs), protegiendo y facilitando su liberación según los requerimientos. Su función es proporcionar dureza y resistencia a las fuerzas compresivas que recibe el hueso.^{1,2,4-6}

PROCESO DE REMODELACIÓN ÓSEA

Las células mesenquimatosas pluripotenciales se diferencian directamente en el seno del tejido conjuntivo en células formadoras de hueso (osteoblastos) en respuesta a las moléculas de adhesión y los factores solubles de señal. Este tipo de formación ósea directa es lo que caracteriza el desarrollo del *hueso intramembranoso (osificación intramembranosa)*.

Existe también el proceso de osificación endocondral, en el cual las células mesenquimáticas siguen un camino hacia la estirpe celular condrogénica en lugar de hacerlo hacia la osteogénica; el motivo tampoco está bien identificado, pero se especula que las BMPs y la síntesis local de factores angiogénicos o angiogénicos como el *factor básico de crecimiento fibroblástico* (bFGF), actúan en esas localizaciones, modulando la expresión del fenotipo celular hacia esta línea condrogénica.

Donde se hace más evidente este proceso es en los *centros de osificación primaria* de los huesos largos, entre la epífisis y la metáfisis. En la metáfisis, los condrocitos en diferentes estadios de evolución se disponen ordenadamente en forma de columnas longitudinales, lo que permite el crecimiento del hueso en longitud a través de los *centros de osificación secundaria* cuando los osteoblastos provenientes del pericondrio invaden los espacios dejados por los condrocitos degenerados e inician la formación ósea.^{1,2,7}

Independientemente de la ruta de la histogénesis ósea, no existe ninguna diferencia bioquímica, morfológica o funcional entre el hueso endocondral y el intramembranoso, y durante la reparación ósea del esqueleto en el adulto también responde a los mismos factores. Las diferencias entre estos huesos de distinto origen se encuentran en la carga funcional y la vascularización. Por ejemplo, el hueso intramembranoso tiene una vascularización mayor que el de las extremidades, lo que puede ser un factor determinante en cuanto a permitir una mayor concentración de BMPs a nivel local.

La transformación de hueso esponjoso en hueso compacto se debe al aumento de espesor de las trabéculas con la progresiva invasión de los espacios medulares por parte del tejido mineralizado que causa una reducción dimensional de las cavidades preexistentes. El hueso que llena estas cavidades se forma de una manera más lenta, tiene una disposición más ordenada y los haces de colágena se encuentran paralelos entre sí constituyendo unas formaciones denominadas *osteonas* o *sistemas haversianos*.

Cuando se produce una fractura, las células y las moléculas de señal aparecen en el sitio de la lesión para repararla de la misma manera que en el proceso embriogénico. En el momento inicial de la fractura se desencadena una respuesta inflamatoria con activación del complemento y rotura de vasos; la degradación proteolítica de la matriz extracelular aporta factores quimiotácticos para los monocitos y los macrófagos y una vez que éstos se activan liberan el *factor de crecimiento de los fibroblastos* (FGF) que estimula a las células endoteliales a expresar el activador del plasminógeno y la procolagenasa. La sangre extravasada forma un coágulo, y las plaquetas que lo integran tienen una función dual: la hemostasia y la liberación de factores moduladores para el proceso de reparación (I PDGF, TGF- β , y el FGF).

La zona dañada presenta una hipoxia debido a la rotura de los vasos sanguíneos y como consecuencia se produce una disminución del pH, condiciones necesarias para que actúen los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares que eliminan los detritus celulares, a la vez que secretan factores que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis.

Después de tres a cinco días de la fractura, se constituye un tejido de granulación consistente en vasos, colágeno y células. El colágeno será el sustrato que contenga los factores a los que serán sensibles las células y constituirá el lugar al que ellas se anclarán cuando lleguen a través de los vasos, del periostio, del endostio y de la médula ósea, diferenciándose posteriormente en osteoblastos y condroblastos. La maduración del tejido de granulación se produce en varias semanas hasta que se forma el *callo óseo* que más tarde será sustituido por hueso fibroso inmaduro y posteriormente por hueso lamelar. El papel del callo óseo es estabilizar los fragmentos de la fractura, ya que si existe movilidad este proceso no puede llevarse a cabo, con lo que el tejido que predominará será de tipo cartilaginoso.

El último proceso que ocurre en la cascada de fenómenos de reparación ósea es el remodelado, se trata de un proceso de activación-reabsorción-formación, donde los osteoclastos se activan produciendo las lagunas de Howship, que serán repobladas por osteoblastos que expresan osteoide, y cuando éste se calcifica se restaura la morfología ósea. Este equipo de células se denomina *unidad básica multicelular*.

El proceso, *activación-reabsorción-formación* en los humanos se produce en un periodo de tiempo comprendido entre 3 y 6 meses; el proceso de remodelado en hueso cortical se lleva a cabo por los osteoclastos que labran un túnel que posteriormente se repuebla de osteoblastos. A esta unidad funcional que constituyen ambas células se le denomina *cono de corte*. El cono de corte ac-

túa en la matriz como una especie de taladro, acompañado por las estructuras vasculares que crecen a medida que avanza su actividad erosiva. A cierta distancia del frente de erosión se alinean los osteoblastos, bordeando las paredes erosionadas de la matriz, que se disponen en forma progresiva para cerrar el túnel creado por los osteoblastos pero sin llegar a obliterarlo. El resultado final de todo este proceso será un conducto de Havers.^{1,2,5,7}

HISTOGÉNESIS POR DISTRACCIÓN

La técnica de histogénesis por distracción fue descrita por el Doctor Ilizarov en 1951, quien diseñó el primer mecanismo de fijación externa que permitió alargar y transportar el hueso.

Ilizarov descubrió que si un hueso se fractura en una zona sana y se empuja para separarlo, el cuerpo llena el vacío desarrollando nuevo tejido óseo, lo que efectivamente alarga el hueso. El nuevo hueso es tan fuerte como el original desarrollado en la niñez (Hall, 1998). A este tipo de consolidación ósea se le denomina histogénesis por distracción.

El fijador original propuesto por Ilizarov está formado básicamente por dos anillos metálicos puestos alrededor de la pierna, alambres o agujas que aseguran los anillos al hueso y guías, colocadas en paralelo con el hueso, que unen a los anillos; estas guías se pueden alargar como un telescopio (McDonald y otros, 1996) (Figura 4).

La distracción por histogénesis se refiere a la producción de nuevo hueso, que se forma de manera gradual. Es requerida una operación para aplicar este método; primero se insertan las agujas o clavos a través de la piel y los músculos hasta llegar al hueso para ser alargado o corregido; después se aseguran los anillos a la distancia adecuada uno del otro a través de las guías y seguidamente se realiza una pequeña incisión a través de la cual se corta el hueso (osteotomía).

El alargamiento o la transportación, según se requiera, comienza generalmente una semana después, que suele ser el tiempo necesario para la formación del callo óseo (McDonald y otros, 1996); en ese momento se aplica una fuerza que hace que ambas partes del hueso seccionado se separen a razón de un milímetro por día aproximadamente; este proceso se llama distracción. Aunque inicialmente Ilizarov describió el proceso de histogénesis precisamente en forma similar al párrafo anterior, descubrió con la práctica que en vez de realizar una osteotomía, era preferible hacer una corticotomía en el hueso sano. La definió como corte de baja energía que preserve el aporte sanguíneo en el periostio.



Figura 4. Fijador Ilizarov.

Es decir, propuso la vascularización en toda la superficie del hueso; aunque es difícil, claramente provee de mayor volumen de masa ósea entre el espacio de la distracción (Figura 5).^{8,9}

CONCLUSIONES

La homeostasis esquelética, también llamada homeostasis mineral del organismo, está regulada por interacciones entre órganos, células, factores de señal, hormonas y factores de crecimiento que actúan a nivel intra y extracelular, regulando a este nivel el metabolismo del calcio, fisiológicamente fundamental para la formación y el remodelado óseo a lo largo de la vida.

Los iones: calcio, fosfato y magnesio responden a la acción de la vitamina D3, la Hormona Paratiroidea (PTH) y la calcitonina. La vitamina D3 aumenta la reabsorción de calcio a nivel intestinal, la PTH la reabsorción a nivel renal, además activa los osteoclastos y la calcitonina y desactiva los osteoblastos, facilitando la restauración del nivel basal de calcio. Ésta será la base de todo el proceso de cicatrización.

El conocimiento de las bases a más de ser y entender una serie de mecanismos complejos dentro del proceso de la reparación ósea es de vital importancia en el entorno de la realización de procedimientos como las elongaciones óseas, dando hoy día una serie de éxitos en su mayoría, pero previendo también las posibilidades de fracaso si no tomamos en cuenta los factores que pueden influir para no llevar a efecto el proceso limpio de la reparación.

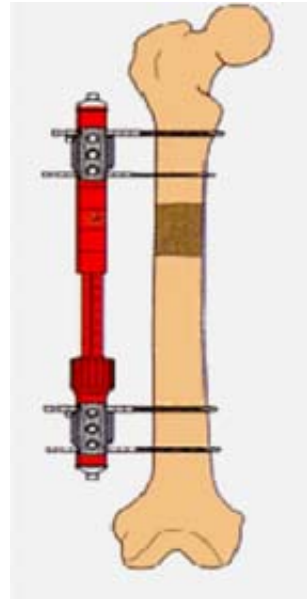


Figura 5. Fijador externo que permite alargamiento óseo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun JS, Wu SY, Lin FH. The role of muscle-derived stem cells in bone tissue engineering. *Biomaterials* 2005; 26(18): 3953-60.
2. Barón ZK, Reyes-Sánchez A. Injertos óseos en cirugía ortopédica. *MG Cir Ciruj* 2006; 74(3): 217-22.
3. Arpornmaeklong P, Kocheil M, Depprich R, Kübler NR, Würzler KK. Influence of platelet-rich plasma PRP on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells: an *in vitro* study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(1): 60-70.
4. Becerra A. *Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins*, Ed. T. S. Lindholm. World Scientific Publishing Co., 2002; 2: 147-53.
5. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 1965; 150(698): 893-9.
6. Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, Heim SE. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine* 2000; 25(3): 376-81.
7. Hanamura H, Higuchi Y, Nakagawa M, Iwata H, Nogami H, et al. Solubilized bone morphogenetic protein (BMP) from mouse osteosarcoma and rat demineralized bone matrix. *Clin Orthop Relat Res* 1980; (148): 281-90.
8. De Biase P, Capanna R. Clinical applications of BMPs. *Injury* 2005; 36 Supp 3: S43-46.
9. Doblare M, García JM, Gómez MJ. On the modelling bone tissue fracture and healing of the bone tissue. *Acta Cient Venez* 2003; 54(1): 105-19.