

Estructura y metabolismo del tejido óseo

Ernesto Alcantar Luna*

RESUMEN

El tejido óseo se encuentra en constante formación y reabsorción para mantener su volumen, proceso conocido como remodelado óseo, a través del cual se lleva a cabo una renovación anual de 5 a 10% de su volumen total. En este proceso participan básicamente tres tipos de células: los osteoblastos, formadores de hueso; los osteocitos, que forman lagunas para que se deposite el material inorgánico que le da solidez al hueso, y los osteoclastos, que realizan el proceso de reabsorción. Para que este proceso se lleve a cabo de una manera equilibrada se requiere la participación de importantes mediadores químicos de tipo hormonal y otros locales, así como factores de orden ambiental y nutricional.

Palabras clave: Propiedades del tejido óseo, remodelamiento, reabsorción ósea, osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, mediadores químicos.

SUMMARY

Bone tissue is in constant formation and reabsorption to maintain its volume, process known as bone remodeling or turnover. Through this process, the bones renew 5 to 10% of its total volume per year. This process involves basically three types of cells: the osteoblasts, bone forming cells, osteocytes which form lagoons where the inorganic materials are deposited to give strength to the bone, and the osteoclasts responsible of reabsorption. In order this process carry out in a balanced way, requires the participation of important chemical mediators like hormones and other local sustains, as well as environmental and nutritional factors.

Key words: Bone tissue properties, remodeling, turnover, bone reabsorption, osteoblast, osteocyte, osteoclast, biochemical turnover mediators.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, lo que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Este fenómeno equilibrado denominado *proceso de remodelado* permite la renovación de 5% del hueso cortical y

* Médico Internista, Jefe División de Medicina Interna, Profesor de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Socio del Colegio de Medicina Interna de México, A.C., Certificado y Recertificado Vigente del Consejo Mexicano de Medicina Interna, A.C.

Dirección para correspondencia:
Dr. Ernesto Alcantar Luna
Juana de Arco No. 205 Col. Vallarta Norte 44680
Guadalajara, Jalisco, México
Correo electrónico:

20% del trabecular al año, y aunque la porción cortical constituye la mayor parte del hueso (75%) la actividad metabólica es diez veces mayor en la trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor en ésta, con lo que se logra una renovación anual de 5-10% del hueso total y no obstante que este remodelado se lleva a cabo durante toda la vida, su balance es positivo sólo durante las tres primeras décadas.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de los conocimientos actuales sobre los mecanismos bioquímicos y fisiológicos del proceso de remodelado óseo, resaltando de manera especial el papel de los factores reguladores del mismo, entre los que destacan los factores de crecimiento.

COMPONENTE CELULAR DEL HUESO

Las células que forman el tejido óseo son las precursoras osteogénicas que dan origen a los osteoblastos, a los osteocitos y osteoclastos. También forman parte de este componente celular los elementos hematopoyéticos de la médula ósea.

Las células osteoprogenitoras están presentes en la superficie no resortiva de todos los huesos, en la capa profunda del periostio, así como en el endostio que recubre la superficie interna medular.

El periostio es una capa de tejido conectivo vascularizado que recubre toda la superficie del hueso, excepto sus zonas articulares; su capa externa, denominada «capa fibrosa», está constituida por tejido irregular conjuntivo denso, mientras que su capa interna es delgada, mal definida y está compuesta por células osteogénicas. En cambio, el endostio es una sola capa de células osteogénicas con un componente fibroso.

Los osteoblastos son células maduras, metabólicamente activas, formadoras de hueso; secretan el *osteóide*, que es una matriz orgánica no mineralizada en la que posteriormente se depositan los minerales para dar al hueso su fuerza y rigidez. Algunos de los osteoblastos se convierten en osteocitos, mientras que otros permanecen en el periostio o endostio del hueso como revestimiento de las células. Los osteoblastos también desempeñan un papel en la activación de la resorción ósea que realizan los osteoclastos. Los osteocitos son osteoblastos maduros atrapados dentro de la matriz ósea. Estas células están involucradas en el control de la concentración extracelular de calcio y fósforo, así como en el comportamiento de la remodelación a través de la interacción célula-célula en respuesta al entorno local.

Los osteoclastos son células multinucleadas encargadas de la resorción ósea, la cual es controlada por mecanismos hormonales y celulares. Estas células realizan su función en grupos denominados «conos de corte» que se adhieren a las superficies de hueso desnudo y, por la liberación de enzimas hidrolíticas destruyen las matrices orgánicas e inorgánicas de hueso y cartílago calcificado, proceso que resulta en la formación de pozos poco profundos de erosión en la superficie de los huesos llamados lagunas de Howship.^{1,2}

BIOQUÍMICA DEL HUESO

El hueso se compone de elementos orgánicos e inorgánicos. Aproximadamente 20% de su peso es agua. El peso de los huesos secos se compone de fosfato inorgánico (65-70% del peso) y una matriz orgánica de proteína fibrosa y colágeno (30-35% del peso).

El 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. Los cristales de minerales forman hidroxapatita que se precipita en una disposición ordenada alrededor de las fibras de colágeno de la capa de osteoide. La calcificación inicial de osteoide suele producirse a los pocos días de la secreción pero se completa a lo largo de varios meses. Entre las proteínas fijadoras de calcio se encuentra la osteocalcina que contiene ácido gammacarboxiglútmico y vitamina K dependiente.³⁻⁵

FORMACIÓN Y REABSORCIÓN ÓSEA

Formación de hueso. Se inicia por los osteoblastos que sintetizan colágeno de tipo I y otras proteínas, como la osteocalcina, que se combina en forma extracelular para formar osteoide, sustrato orgánico en el que se produce posteriormente la mineralización. Los osteoblastos contienen fosfatasa alcalina anclada en sus membranas celulares y es funcionalmente similar pero antigénicamente diferente a la fosfatasa alcalina hepática y de la placenta.

La resorción ósea es iniciada por los osteoclastos que derivan de las células madre hematopoyéticas y presentan fosfatasa ácida anclada a sus membranas celulares. Aunque la actividad de la fosfatasa ácida está presente en otros tejidos como la glándula prostática, las dos formas de la enzima se pueden distinguir por la insensibilidad de la fosfatasa ácida osteoclástica a la inhibición por tartrato (tartrato de fosfatasa ácida resistente a tartrato). Los osteoclastos se unen a la superficie ósea, secretan ácido y enzimas hidrolíticas que reabsorben el hueso liberando minerales en los huesos y fragmentos de colágeno. Algunos de los fragmentos de colágeno son digeridos por completo a unidades más pequeñas, lo que resulta en la formación de piridinolina libre y residuos de desoxipiridinolina que se excretan en la orina. Algunos, sin embargo, no están completamente digeridos, lo que resulta en la formación de péptidos unidos por enlaces cruzados a fragmentos de alfa-1 y alfa-2 telopéptidos (NTX) que también se excretan en la orina.⁶⁻⁸

REMODELACIÓN ÓSEA

Una vez alcanzada la masa ósea máxima, hacia el final de la tercera década de la vida, el mantenimiento de la misma depende de un complejo y equilibrado

proceso de remodelación ósea con sus dos fases fundamentales: la resorción (que dura cerca de tres semanas por sitio), comandada por los osteoclastos, y la formación (fabricación y depósito de matriz extracelular ósea), llevada a cabo por los osteoblastos, que tarda de tres a cuatro meses, en éstas intervienen numerosos factores sistémicos de naturaleza inmunoendocrina, así como elementos de regulación local. El ciclo de la remodelación ósea se inicia con la activación mediada por los osteoblastos. Este proceso implica la activación de los osteocitos, las llamadas «células de revestimiento» (que se mantienen en reposo en la superficie del hueso), y preosteoblastos en la médula. Los osteoblastos expresan un factor llamado receptor activador de NF-kappa B Ligand (RANKL), también llamada factor de diferenciación de los osteoclastos (ODF). Este factor es idéntico a un factor que está implicado en la interacción de las células T y las células dendríticas llamado TRANCE (factor de necrosis tumoral relacionado con la activación inducida por citocinas). El RANKL interactúa con un receptor de precursores de los osteoclastos que es idéntico al de los receptores involucrados en la interacción de las células T y las células dendríticas llamada RANK. La interacción RANKL/RANK resulta en la activación, migración, diferenciación y fusión de células hematopoyéticas de la estirpe de los osteoclastos al iniciar el proceso de reabsorción. La deficiencia de estrógenos puede aumentar la resorción ósea a través de la regulación positiva del RANK ligando en las células de la médula ósea, pero probablemente actúa en muchos otros sitios. Además de la interacción para activar la formación de osteoclastos, el RANKL puede unirse a una proteína que es producida por los osteoblastos y células de la médula llamado osteoprotegerina (OPG) o el factor inhibidor de la osteoclastogénesis.⁹⁻¹³

FASES DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Resorción: La resorción osteoclástica comienza con la migración de los preosteoblastos mononucleares parcialmente diferenciados a la superficie ósea, donde coalescen para formar grandes células multinucleadas llamadas osteoclastos, que se requieren para el proceso de resorción. Los osteoclastos eliminan mineral y matriz ósea hasta una profundidad limitada sobre la superficie trabecular o el hueso cortical. No está claro qué detiene este proceso pero las altas concentraciones locales de calcio o sustancias que se liberan de la matriz pueden estar implicadas.¹⁴

Reversión: Después de que la resorción osteoclástica se ha completado, hay una fase de inversión, en que las células mononucleares, posiblemente de los monocitos/macrófagos, aparecen en la superficie del hueso y podrían preparar la superficie para que los osteoblastos comiencen la formación de hueso. Una capa de material rico en glucoproteínas se establece en la superficie de reabsorción, la llamada «línea de cemento», a la que los osteoblastos pueden adherirse. La osteopontina puede ser una proteína clave en este proceso. Las células en el sitio de la inversión también pueden proporcionar señales para la diferenciación de los osteoblastos y la migración.¹⁴

Formación: Inicia con oleadas sucesivas de osteoblastos que se establecen en el hueso hasta que éste se reabsorbe y es reemplazado completamente por

hueso nuevo. Cuando esta fase está completa, la superficie se cubre de células aplanadas, y hay un periodo de descanso prolongado de la actividad celular hasta que comienza el nuevo ciclo de remodelación. Las etapas del ciclo de la remodelación tienen diferente duración. La reabsorción probablemente continúa durante cerca de dos semanas. La fase de reversión puede durar hasta cuatro o cinco semanas, mientras que la formación puede prolongarse hasta cuatro meses hasta que el hueso nuevo está totalmente formado.¹⁴

FACTORES REGULADORES DE REMODELADO ÓSEO

Factores nutricionales: Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización, que la mayoría de los autores cifra en unos 1,200 mg diarios hasta los 25 años; después, y hasta los 45, no debe ser inferior a 1 gramo, y tras la menopausia por lo menos 1,500 mg al día. Asimismo, se conoce que hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.^{14,15}

CONTROL HORMONAL

Hormonas tiroideas: Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso: estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I y producen un efecto contrario, estimulando la reabsorción al aumentar el número y función de los osteoclastos.¹⁵

PTH (parathormona): Controla la homeostasis del calcio a través de una acción directa sobre el hueso y el riñón, así como una acción indirecta en el intestino. Es la hormona hipercalcemiente por excelencia, ya que favorece la reabsorción. No obstante, en los últimos años se le ha descubierto un papel estimulador en la formación ósea a través de la síntesis de IGF-I y TGF- β . Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso asociada a un incremento de los factores de crecimiento mencionados anteriormente y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos.^{14,15}

Calcitonina: Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, es inhibidora de la reabsorción ósea al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse «impermeables» a la calcitonina en pocos días.¹⁵

1,25 (OH)₂ vitamina D₃ o calcitriol: Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato, y por tanto, la mineralización ósea. Es necesaria para el crecimiento normal del esqueleto. Algunos autores piensan que puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos.^{14,15}

Andrógenos: Tienen efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos y actúan de mediadores en el pico de GH existente en la pubertad.¹⁵

Estrógenos: Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético, tanto femenino como masculino, durante la adolescencia. Tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y por otro disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.¹⁴

Progesterona: Es anabolizante sobre el hueso, bien directamente a través de los osteoblastos que poseen receptores para la hormona o bien en forma indirecta mediante la competición por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.^{14,15}

Insulina: Estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).^{14,15}

Glucocorticoides: A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, ya que inhiben la síntesis de IGF-I por los osteoblastos, y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1, factores críticos para la osteoblastogénesis.^{14,15}

Hormona de crecimiento (GH): Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función. Desde hace algunos años se viene considerando a la GH como un factor de crecimiento local, ya que no sólo se sintetiza en la adenohipófisis, sino en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos, teniendo un efecto autocrino y paracrino, además de endocrino.¹⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Seeman E, Delmas PD. Mechanisms of disease: Bone quality-The material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250.
2. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423(6937): 332-336.
3. Robey PG. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connect Tissue Res* 1996; 34(1-4): 131-136.
4. Ott SM. Sclerostin and WNT signaling the pathway to bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6741-6743.
5. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, et al. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280(39): 33132-33140.

6. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(10): 739-750.
7. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(4): 97-122.
8. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-138.
9. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone reabsorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the biphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 4925.
10. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2762-2767.
11. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL: The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4514-4521.
12. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 549-553.
13. Papadopouli AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol* 2008; 23(4): 497-506.
14. Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 577-587.
15. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3): 456-469.