

Aspectos básicos del remodelamiento óseo y su aplicación clínica

Felipe Gómez García*

RESUMEN

Las propiedades del tejido óseo son: crecer, modelarse y remodelarse. Las dos primeras ocurren durante las tres primeras décadas de la vida; en cambio, la última se lleva a cabo toda la vida. Estas propiedades obedecen a la actividad celular del hueso: Los osteoblastos, formadores del mismo; los osteocitos, que mantienen su estructura, y los osteoclastos, que se ocupan de la resorción ósea. La actividad de estas células está determinada por mediadores sistémicos como la hormona paratiroidea, las hormonas sexuales y la vitamina D. Sin embargo, también influyen mediadores locales importantes. El equilibrio entre estas propiedades determina la salud ósea, pero éste puede alterarse por el estilo de vida, la nutrición, los padecimientos sistémicos y otros factores. El nivel de actividad de estos procesos puede ser monitorizado a través de una densitometría ósea, de la titulación de sus metabolitos y por estudios histopatológicos.

Palabras clave: Propiedades del tejido óseo, remodelamiento, reabsorción ósea, osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, marcadores bioquímicos del remodelado, densitometría ósea.

SUMMARY

Bone tissue properties are: grow, modeling and remodeling or turnover. The first two properties occur during the first three decades of life; however, the last one is carried during whole life. These properties are due to the cellular bone activity: the osteoblasts are the bone forming cells, the osteocytes maintain their structure and the osteoclasts are responsible of bone resorption. The activity of these cells is determined by systemic mediators as parathyroid hormone, sex hormones and vitamin D and also by important local mediators. The balance between these properties determine bone health, but this balance can be altered by lifestyle, nutrition, systemic conditions and other factors. The level of activity of these processes can be monitored through a bone densitometry, metabolites titration and histopathological study.

Key words: Bone tissue properties, remodeling, turnover, bone resorption, osteoblast, osteocyte, osteoclast, biochemical turnover markers, bone densitometry.

INTRODUCCIÓN

El tejido óseo tiene como propiedades: crecer (cambiar de tamaño), modelarse (cambiar de forma) y remodelarse (capacidad de renovar estructuras viejas sin alterar significativamente su tamaño o forma original). Las dos primeras propiedades

* Director Médico de las Unidades de Densitometría Clínica de los Hospitales Ángeles Mocol y Ángeles Santelena. México, D.F.

Dirección para correspondencia:
Dr. Felipe Gómez García.

Gob. Ignacio Esteva No. 107-003, San Miguel Chapultepec. 1850 México, D.F., Delegación Miguel Hidalgo. Correo electrónico: sla@prodigy.net.mx

se llevan a cabo principalmente en la etapa en que se alcanza la *masa piso ósea*. Se sabe que en las mujeres mexicanas el efecto máximo de ésta, determinada en el cuello del fémur, se encuentra entre los 31 y 35 años de edad, mientras que en la columna lumbar se da entre los 26 y 30.¹ En cambio, el remodelamiento se lleva a cabo en forma constante durante toda la vida a través de los procesos conocidos como formación y remoción o resorción ósea.

Estos procesos giran alrededor de la actividad de los *osteoclastos*, encargados de la resorción; de los *osteoblastos*, precursores de la formación, y de los *osteocitos*, responsables del mantenimiento. Bajo condiciones normales, la resorción y la formación ósea están profundamente acopladas, de tal forma que la cantidad de hueso removido es siempre igual a la cantidad de hueso nuevamente formado (*Figura 1*). Este balance se alcanza y regula a través de la acción de diversas sustancias sistémicas como son: la paratohormona, la vitamina D y las hormonas esteroideas. Sin embargo, también intervienen mediadores locales como las citoquinas, los factores de crecimiento y otros. En contraste, el crecimiento somático, el envejecimiento, las enfermedades metabólicas óseas, las intervenciones terapéuticas y muchas otras condiciones caracterizadas por desbalances más o menos pronunciados del remodelamiento óseo, dan como resultado cambios en la estructura, masa y resistencia del hueso.

Para entender mejor estos cambios y aplicarlos a la práctica clínica, es necesario comprender qué es una Unidad de Remodelamiento Óseo (URO).

UNIDAD DE REMODELAMIENTO ÓSEO

El remodelamiento óseo se caracteriza por ser un proceso activo y generalizado, mediado por el acoplamiento entre los procesos de remoción y formación ósea.



Figura 1. En condiciones normales, la resorción y formación óseas deben estar en equilibrio. Este balance se regula por factores sistémicos y locales, fuertemente influenciados por factores relacionados con el estilo de vida y el medio ambiente endógeno y exógeno.

Los fenómenos de resorción del hueso viejo y la formación del hueso nuevo los llevan a cabo células óseas especializadas, las cuales se agrupan en una estructura que se denomina «Unidad de Remodelamiento Óseo (URO)» (Figura 2).

Estos procesos de osteodestrucción, osteoformación y el acoplamiento que se lleva a cabo entre ambos, puede ser monitorizado clínicamente a través de métodos densitométricos, determinaciones bioquímicas y por estudios anatómopatológicos.

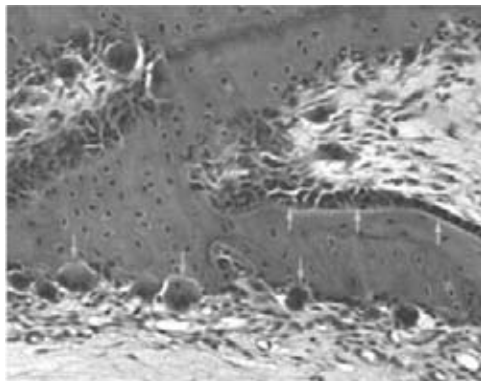


Figura 2. Unidad de remodelamiento óseo. Las flechas hacia abajo muestran a los osteoclastos y las que están orientadas hacia arriba son los osteoblastos.

PROCESO DE OSTEODESTRUCCIÓN

El remodelamiento se inicia con la osteodestrucción (Figura 3). Las URO se sitúan muy próximas unas de otras y se encuentran en estados asincrónicos de actividad. Cada URO empieza su ciclo activando las células estromales de la médula ósea, las cuales, por estímulos sistémicos de la hormona paratiroidea (PTH) y de sustancias locales, principalmente interleuquina I y factor de necrosis tumoral α , liberan factores estimulantes originados en las colonias de macrófagos que estimulan la citodiferenciación para la génesis y proliferación de osteoclastos multinucleados encargados de destruir las unidades óseas mineralizadas (trabéculas en el hueso esponjoso y osteonas en el hueso compacto). Estos osteoclastos se adhieren al hueso a través de su «borde rugoso», en el que se intercalan ATPasas y catepsinas, que inician la disolución mineral y la resorción ósea. En este proceso también participan osteoclastos mononucleares que son las células que finalizan la resorción. Al finalizar la fase de resorción, se aumenta la concentración local de calcio que a su vez estimula la activación de algunos factores de crecimiento latentes, como son el transformante β y los asociados a la heparina, los cuales tienen como función disminuir la actividad y eventualmente hacer desaparecer los osteoclastos. Con este hecho se finaliza la fase de resorción para dar inicio a la fase de formación ósea.

La importancia clínica de esta parte del proceso de remodelamiento se basa en la propiedad que tienen los osteoclastos de disolver el contenido mineral del hueso, cuyo principal componente es la hidroxapatita, que al disolverse, libera en la sangre minerales como calcio, fósforo y magnesio, mismos que aparecen en la orina al ser excretados por el riñón.

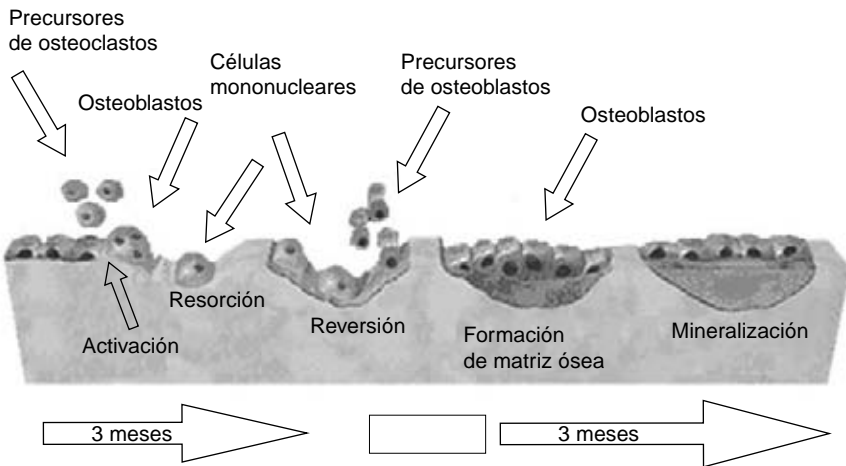
El proceso destructivo también digiere al osteoide, que es la parte orgánica del hueso, constituida por proteínas que son liberadas al torrente circulatorio y que también aparecen en la orina. De éstas, destaca por su importancia la

proteína no colagénica hidroxiprolina que durante mucho tiempo se consideró como el principal marcador bioquímico de osteodestrucción. Por lo tanto, la determinación en orina de estos minerales y compuestos proteicos son útiles para conocer la actividad osteodestructiva. Otros marcadores recientemente incorporados para medir esta actividad son los N-telopéptidos y la desoxipiridinolina libre urinaria, entre otros.

PROCESO DE OSTEOFORMACIÓN

La actividad formadora de hueso es llevada a cabo por los osteoblastos. Estas células producen osteoide y las enzimas necesarias para la «maduración» de la hidroxiapatita. La fosfatasa alcalina, en su fracción termolábil u ósea, es una enzima muy importante en el proceso de mineralización del osteoide y su determinación se correlaciona con la tasa o velocidad de osteoformación. Hasta el momento, la fosfatasa alcalina y la osteocalcina sérica son los indicadores bioquímicos más utilizados para monitorear la actividad de osteoformación.

Para entender mejor la actividad de formación ósea, es útil conocer cómo actúan ciertas sustancias y hormonas calciotrópicas que intervienen activamente en la regulación homeostática de este proceso; entre ellas destacan la creatinina, péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTH,P); la hormona paratiroidea como tal, la tirocalcitonina, la 25 OH Vit D, la 1-25 OH₂ Vit D, así como la relación entre calcio sérico y urinario y la creatinina sérica.



Modificado de: Thomas J. Schnitzer, MD, PhD. *Diagnosis and treatment for osteoporosis: Current status and expectations for the new millennium.* Medscape CME. Publicado 12/18/2001.

Figura 3. El proceso de remodelamiento es asincrónico y tiene una duración de aproximadamente tres meses. Se inicia con el proceso de resorción y termina con la formación de hueso nuevo.

ACOPLAMIENTO ENTRE OSTEODESTRUCCIÓN Y OSTEOFORMACIÓN

Para el buen funcionamiento de la actividad de remodelamiento óseo y consecuentemente la salud del esqueleto, es indispensable que exista equilibrio entre los procesos de resorción y formación, el cual se logra mediante un acoplamiento entre ambos, toda vez que cuando, por cualquier causa, predomina uno de los dos, se desarrollan manifestaciones que deben ser calificadas no sólo como un proceso fisiológico de envejecimiento sino como una enfermedad ósea metabólica verdadera.

Debe mencionarse que en el proceso de acoplamiento entre resorción/formación también intervienen sustancias y hormonas calciotrópicas que afortunadamente se pueden medir y ayudan a identificar la naturaleza de la alteración esquelética, siempre y cuando se conozca la fisiopatología de cada uno de los diversos procesos o enfermedades que investigamos.

IDENTIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE REMODELAMIENTO ÓSEO

Actualmente se pueden identificar alteraciones en los procesos de resorción/formación a través de: 1) la determinación de compuestos o sustancias producidas en el microambiente óseo, 2) por métodos anatomopatológicos que identifican alteraciones en el número, morfología y manifestaciones de la actividad celular y 3) midiendo los cambios en contenido mineral a través de determinaciones en la densidad del esqueleto. El problema del clínico es identificar cómo se correlacionan estos métodos diagnósticos con los procesos de remodelamiento.

- Densitometría ósea

Hoy por hoy, el método considerado «estándar de oro» en la identificación de los trastornos metabólicos del esqueleto es la osteodensitometría central con doble haz de rayos X de baja energía (DXA).² Este recurso incorpora aspectos de: imagen, física, análisis cuantitativo, estadística y tecnología de computación que pueden ser aplicados al diagnóstico y manejo de múltiples entidades patológicas. Sin embargo, esta combinación de atributos deja a la densitometría sin un «nicho» bien definido en la medicina clínica, ya que en ella confluyen un sinnúmero de disciplinas: la imagenología que se había limitado puramente a la radiología, los análisis cuantitativos que eran competencia exclusiva de la patología clínica y de la anatomopatología y el estudio de las enfermedades metabólicas que han sido de la incumbencia de los médicos internistas, reumatólogos, endocrinólogos y en menor cuantía del ginecólogo, nefrólogo y del ortopedista. La física, la estadística y las ciencias de la informática, más bien competencia de las ciencias exactas, ha ocasionado que este recurso auxiliar de diagnóstico no haya sido ubicado específicamente y por lo tanto no bien comprendido ni aplicado.

Cuadro 1. Aplicaciones de DXA

Tipo de estudio	Aplicación	Características	Observaciones
Lateral de columna	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas vertebrales. • Evaluación de calcificaciones en aorta 	Muy baja radiación compartida con Rx convencionales. Informa del grado de calcificaciones aórticas	Puede estudiar desde T-4 a L-5 y evita distorsiones por falta de paralaje que es común en las radiografías simples. Se ha demostrado que existe una interrelación entre calcificación aórtica y riesgo de infarto del miocardio y enfermedad vascular cerebral ³
Morfometría femoral proximal <ul style="list-style-type: none"> • Longitud del eje de la cadera • Ángulo cervico diafisario • Amplitud del cuello femoral • Densidad de la región alta del cuello femoral 	Predictores de riesgo de fractura independiente de la densidad mineral ósea general existente	Mediciones morfométricas del fémur proximal con diversos puntos de referencia anatómicos	Ésta y otras mediciones similares tienen muy poca utilidad como predictores de riesgo de fractura, por lo que debe tenerse cuidado en su empleo ^{4,8}
Análisis de composición corporal.	Es de utilidad en el estudio de síndrome metabólico, en los casos donde hay desequilibrio en la distribución músculo-grasa, como pueden ser quemados graves, desnutrición, anorexia, bulimia, etc.	Analiza la densidad del esqueleto, el porcentaje y distribución de grasa y de tejidos blancos no grasos	Es un recurso sub-utilizado. Diversos estudios han asociado extremos de peso con algunas enfermedades. Cada vez se reconoce más que el porcentaje y distribución de grasa y tejidos magros es más importante que el peso corporal en diversos estados patológicos
Densitometría pediátrica.	Es de utilidad en el estudio de edad ósea, grado de maduración sexual, determinación de tamaño y forma de los huesos y puede ser un excelente auxiliar de diagnóstico y de seguimiento en múltiples padecimientos metabólicos óseos del niño	Analiza el cambiante esqueleto del niño en términos de tamaño, forma y contenido mineral	Se requiere entrenamiento especial para la interpretación de los resultados. Un buen densitometrista de adultos no automáticamente es un buen densitometrista en niños. Siempre debemos recordar que un niño no es un adulto chiquito
Cadera ortopédica	Es de mucha utilidad en el seguimiento a largo plazo de sustituciones protéticas de la cadera	Analiza y documenta el comportamiento óseo peri-protético de vástagos no cementados por zonas de interés	Es el único método clínicamente disponible para estas tareas, pero requiere de entrenamiento especial para la adquisición y análisis de los datos

Cuadro 2. Marcadores de remodelamiento óseo.

Marcadores de formación				
Marcador	Tejido de origen	Espécimen	Método analítico	Observaciones
Fracción ósea de la fosfatasa alcalina	Hueso	Suero	Electroforesis, precipitación, IRMA, EIA	Producto específico de osteoblastos. En 20% de reactividad cruzada con fosfatasa hepática
Osteocalcina	Hueso, plaquetas	Suero	RIA, IRMA, ELISA	Producto específico de osteoblastos. Hay muchas formas inmunorreactivas, algunas derivadas de resorción ósea
Propéptido C terminal de tipo I	Hueso, tejidos blandos y piel	Suero	RIA, ELISA	Producto específico de osteoblastos y fibroblastos en proliferación
Propéptido N terminal de tipo I	Hueso, tejidos blandos y piel	Suero	RIA, ELISA	Producto específico de osteoblastos y fibroblastos en proliferación. Parcialmente incorporados a la matriz ósea extracelular
Marcadores de resorción relacionados con colágena				
Marcador	Tejido de origen	Espécimen	Método analítico	Observaciones
Hidroxiprolina total y dializable	Hueso, cartílago, piel tejidos blandos	Orina	Colorimetría HPLC	Presente en todas las colágenas fibrilares y proteínas parcialmente colagénicas, incluyendo elastina. Presente en colágena madura y recientemente sintetizadas
Piridinolina	Hueso, cartílago, tendón, vasos sanguíneos	Orina suero	HPLC, ELISA	Colágenas, con alta concentración en hueso: ausente en cartílago y piel. Sólo presente en colágena madura
Deoxipiridinolona	Hueso, dentina	Orina suero	HPLC, ELISA	Colágenas, con alta concentración en hueso: ausente en cartílago y piel. Sólo presente en colágena madura
Telopéptido con enlace cruzado carboxiterminal de colágena tipo I (ICTP, CTX, MMP)	Hueso Piel	Suero	RIA	Colágena tipo I, con alta contribución probablemente de hueso; puede derivarse de colágena recientemente sintetizada

Cuadro 2. Continuación.

Telopéptido con enlace cruzado carboxiterminal de colágena tipo I (CTX-1)	Todos los tejidos que contengan colágena tipo I	Orina: α ó β Suero $\alpha\alpha$ ó $\beta\beta$	ELISA RIA	Colágena tipo I, con alta contribución probablemente de hueso; Con el envejecimiento de la molécula de colágena hay isomerización de aspartil a β -aspartil
Telopéptido con enlace cruzado carboxiterminal de colágena tipo I (CTX-1)	Todos los tejidos que contengan colágena tipo I	Orina Suero	ELISA, CLIA, RIA	Colágena tipo I, con alta contribución probablemente de hueso
Proteínas no colagénicas				
Sialoproteína ósea	Hueso, dentina, cartílago hipertrófico	Orina	RIA, ELISA	Glicoproteína ácida fosforilada, sintetizada por osteoblastos y osteoclastos. Parece estar asociada con la función osteoclástica
Fragmentos de osteocalcina (ufOC, U-Mid-OC, U-LongOC)	Hueso	Orina	ELISA	Ciertos fragmentos de osteocalcina modificados por envejecimiento están relacionados con la resorción osteoclástica ósea y pueden considerarse indexados a resorción ósea
Enzimas osteoclásticas				
Fosfatasa ácida resistente a tartrato	Hueso Sangre	Plasma Suero	Colorimetría, RIA, ELISA	Se han encontrado seis isoenzimas en tejidos humanos (osteoclastos, plaquetas, eritrocitos). Enzima identificada en el borde rugoso de los osteoclastos y en las secreciones en el espacio de resorción
Catepsinas (Ej.: K, L)	K Principalmente en osteoclastos, L en macrófagos y osteoclastos	Plasma Suero	ELISA	La catepsina K, proteasa de cisteína, juega un papel importante en la degradación de la matriz mediada por osteoclastos. La catepsina L tiene similares funciones en los macrófagos

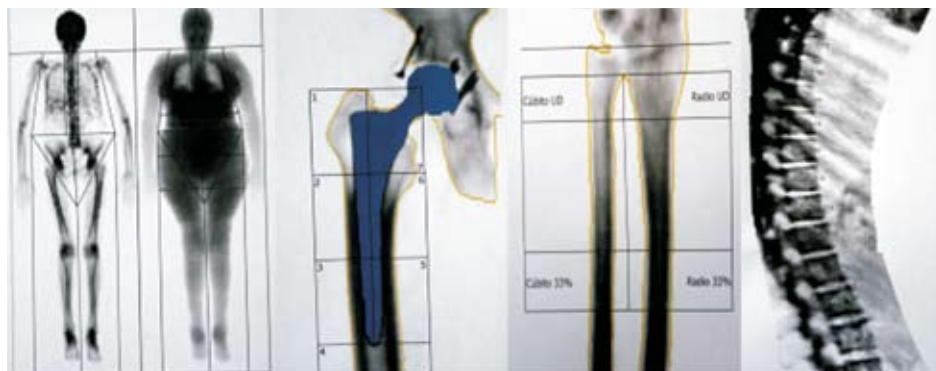


Figura 4. Se muestran algunos ejemplos de estudios hechos con un densitómetro central (Prodigy® GE.)

Hasta hace algunos años, los padecimientos desmineralizantes no parecían ser importantes y en especial la osteoporosis había sido considerada sólo como un «componente fisiológico» del envejecimiento, por lo que la densitometría parecía ser un recurso superfluo que se había utilizado con mucho escepticismo. En la actualidad, esto ha cambiado sustancialmente, ya que no sólo permite diagnosticar osteoporosis, sino también caracterizar otras enfermedades desmineralizantes, la posibilidad de cuantificar la densidad ha dado lugar a establecer medidas de prevención y ha permitido conducir y evaluar los resultados de una terapéutica definida (Cuadro 1 y Figura 4).

- Bioquímica de remodelamiento óseo

Un problema que enfrenta el clínico con los métodos de diagnóstico existentes es que la densitometría ósea sólo mide los cambios que han ocurrido en el esqueleto a largo plazo y la determinación del remodelamiento a través de un estudio histopatológico es que se trata de un método invasivo que está limitado a un número reducido de personas capacitadas para realizarlo; por tal motivo se han buscado métodos alternos que respondan con mayor rapidez a las preguntas que se plantean en la práctica en cuanto a tipo de recambio metabólico, riesgo de fractura y respuesta a un tratamiento establecido.

Al parecer, la respuesta a estos problemas está en la bioquímica del remodelamiento óseo.³ Aunque hay infinidad de marcadores bioquímicos para valorar estos aspectos (Cuadro 2), todos ellos ofrecen una elevada variación individual (aproximadamente 30%) y una diferencia en las tasas de medición cuando se utilizan diferentes marcadores. Se sabe, por ejemplo, que cuando se suministran antirresortivos, los telopéptidos disminuyen casi al doble en comparación con la piridinolina o desoxipiridinilodina, y así como en este ejemplo, también puede observarse esta característica de variación con otros marcadores. Otra característica es que cuando se combinan la variabilidad personal de cada

individuo con la irregularidad en la detección entre los diferentes marcadores, se puede incrementar el índice de error. Por lo tanto, debe tenerse mucho cuidado con la interpretación de los resultados clínicos individuales de estos estudios.⁴

- **Histología**

Un avance muy importante en el diagnóstico de las enfermedades óseas metabólicas ha sido la introducción por Mertz y Shenck^{5,6} de la histomorfometría ósea. Esta forma de estudio facilita la medición microscópica directa de los componentes morfológicos del hueso (índices estáticos), la cinética de remodelamiento óseo y los cambios en el balance óseo (índices dinámicos).

Los índices estáticos permiten determinar las áreas de osteoide, de fibrosis, de hueso mineralizado, erosión, y número de osteoblastos y osteoclastos. Estos índices se expresan en porcentajes del área o superficie que ocupa cada uno de ellos en la periferia de la espícula ósea del hueso esponjoso o trabecular, y se miden en forma individual o en conjunto. Los índices dinámicos se establecen con la ayuda de marcadores histológicos fluorescentes (por lo general tetraciclina) administrados a intervalos conocidos, antes de la toma de una biopsia ósea sin descalcificar. Estos índices incluyen la velocidad de agregación del mineral, el periodo de inicio de la mineralización y la velocidad de formación de hueso entre otros. Con base a las alteraciones en los índices estáticos y dinámicos, las enfermedades óseas metabólicas se han clasificado en las que cursan con alto y bajo remodelamiento óseo o con un patrón mixto.

La osteodistrofia renal es la entidad que más se ha estudiado histomorfométricamente,¹ lo que ha permitido comprender la fisiopatogenia de diferentes patrones histológicos óseos como son: la osteítis fibrosa quística en sus diferentes variedades, la enfermedad ósea urémica mixta, la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica.

La osteoporosis involucional (postmenopáusica y senil) es otra de las alteraciones metabólicas óseas que ha sido estudiada con histomorfometría ósea. A través de estos estudios se ha podido demostrar que la osteoporosis no es una entidad morfológicamente homogénea, y que su heterogeneidad está dada por el tipo de comportamiento del remodelamiento óseo.

También se ha demostrado la utilidad de la histomorfometría ósea en la evaluación de la respuesta terapéutica de diferentes fármacos en las distintas enfermedades óseas metabólicas, lo que ha permitido identificar la presencia de algunos metales como el Al y el Fe en los frentes de mineralización ósea (interfase del hueso mineralizado y osteoide). La identificación de la presencia de estos metales tiene importancia por su probable relación con la etiopatogenia de algunas enfermedades óseas metabólicas que cursan con bajo remodelamiento óseo, en especial la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica.

CONSIDERACIONES FINALES

El estudio de la biología básica del tejido óseo permite comprender el comportamiento de sus propiedades (crecer, modelarse y remodelarse), y también ofrece la oportunidad de identificar la naturaleza e intensidad de sus cambios. Afortunadamente se cuenta en la actualidad con una buena cantidad de recursos, que utilizados de una forma racional, pueden ayudar a esclarecer diagnósticos y hacer seguimiento de aquellos casos portadores de enfermedades óseas metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-García F, Vázquez-Martínez JL, Lara-Rodríguez MA. Osteoporosis y osteopenia en mujeres trabajadoras de la salud en la ciudad de México. *Acta Ortop Mex* 2008; 22(5): 292-302.
2. Bonnick SL MD, FACP. Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation. Third Edition. Humana Press, 2010.
3. Meier Ch, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Biochemical Markers of Bone Turnover—Clinical Aspects. From: Contemporary Endocrinology: Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management Ed. R.A. Adler. Humana Press. 2010: 131-156.
4. Seibel MJ, Meier Ch. Biochemical Markers of Bone Turnover – Basic Biochemistry and variability. From: Contemporary Endocrinology: Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management Edited By: R.A. Adler. Humana Press. 2010: 97-130.
5. Merz WA, Schenk RK. Quantitative structural analysis of human cancellous bone. *Acta Anat (Basel)* 1970; 75(1): 54-66.
6. Merz WA, Schenk RK. A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone. *Acta Anat (Basel)* 1070; 76(1): 1-15.