Índice general

1. B	iolog	ía ósea	1
1.	1. In	$\operatorname{troducción}$	1
1.	2. Co	omposición del hueso	1
	1.	2.1. Matriz ósea	2
	1.	2.2. Descripción cuantitativa de la composición de la matriz ósea	3
	1.	2.3. Células óseas	4
1.	3. Ti	ipos de tejido óseo	6
	1.	3.1. Trabecular y cortical	6
	1.	3.2. Lamelar y fibroso	8
	1.	3.3. Primario y secundario	9
1.4	4. Es	structura del hueso	9
1.	5. Re	emodelación ósea	11
	1.	5.1. Remodelación ósea externa	11
	1.	5.2. Remodelación ósea interna	12
1.	6. Pı	ropiedades mecánicas del hueso	19
	1.	6.1. Aspectos generales	19
	1.	6.2. Influencia del contenido de mineral	19
	1.	6.3. Influencia de la porosidad	20
	1.	6.4. Influencia de la microestructura	20
	1.	6.5. Fabric tensor	21

Capítulo 1

Biología ósea

1.1. Introducción

El tejido óseo es el tejido conjuntivo que forma los huesos. Es el hecho de tener la matriz extracelular mineralizada, lo que lo convierte en el único tejido conectivo duro.

La forma de los huesos sigue unos estereotipos bastante definidos. Esto parece indicar que los huesos son estructuras bastante estáticas y definidas. Nada más lejos de la realidad. Si se pasa a una escala microscópica, se podrá comprobar que los huesos son estructuras muy dinámicas, en continua evolución, que se adaptan a los cambios fisiológicos y funcionales a los que se les somete. Este proceso de adaptación, conocido como remodelación ósea, hace que, dentro de unos márgenes, la forma y propiedades mecánicas de los huesos sea muy variable de un individuo a otro y altamente dependiente del tipo de actividad que el individuo desarrolla.

A continuación se describe de forma somera la composición del tejido óseo y su actividad fisiológica, que permite entender cómo ocurre esta remodelación ósea y cómo ésta determina la forma y propiedades mecánicas del hueso.

1.2. Composición del hueso

El tejido óseo es un componente vivo, formado por células de cuatro tipos (osteoclastos, osteoblastos, células de borde y osteocitos) y una matriz ósea extracelular.

1.2.1. Matriz ósea

La matriz ósea tiene una gran estabilidad, pudiendo permanecer inalterable y manteniendo su resistencia durante cientos de años, después de muerto el tejido.

Se distinguen en ella una componente inorgánica o mineral, que representa aproximadamente el 65% en peso, una componente orgánica, 20%, y agua, el 10% restante [5]. Estos valores pueden variar de un tipo de hueso a otro (ver figura 1.1).



Figura 1.1: Composición volumétrica aproximada de tres tipos de hueso.

La componente inorgánica del hueso es principalmente hidroxiapatita. Esta componente inorgánica tiene dos funciones esenciales: confiere al hueso gran parte de su resistencia y rigidez y sirve de reserva de iones. La resistencia mecánica que aporta la componente inorgánica es principalmente resistencia a compresión, ya que su resistencia a tracción es muy pequeña y su fragilidad alta.

De la resistencia a tracción es responsable la componente orgánica, que además aporta flexibilidad y le da forma al hueso. Está constituida por colágeno, principalmente de tipo I y en menor medida de tipo V y tipo XII. El colágeno constituye el 90% de la componente orgánica. El 10% restante incluye proteoglicanos y proteínas no colágenas.

El agua que contiene el hueso se encuentra formando parte de la médula ósea que rellena los poros, o bien contenida en el tejido, en este caso ligada al colágeno. El hueso recién formado, denominado osteoide, está constituido principalmente de componente orgánica y agua, atrapada entre el colágeno. Ésta es sustituida por mineral de forma progresiva, en el proceso denominado mineralización ósea.

1.2.2. Descripción cuantitativa de la composición de la matriz ósea

A continuación se definen algunos parámetros relacionados con la composición de la matriz ósea que se utilizarán más adelante. En primer lugar el volumen de hueso, V_t , se descompone en volumen de matriz ósea, V_b , y volumen de poros, V_v , ocupados por médula ósea:

$$V_t = V_b + V_v \tag{1.1}$$

Se define la fracción volumétrica de hueso, v_b , como

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \tag{1.2}$$

y la porosidad, p, complementaria de la anterior,

$$p = \frac{V_v}{V_t} = 1 - v_b.$$
(1.3)

La densidad aparente del hueso, ρ_b , es:

$$\rho_h = \frac{\rho V_b + \rho_v V_v}{V_t} \tag{1.4}$$

donde ρ es la densidad aparente de la matriz ósea, y ρ_v la densidad de la médula.

La matriz ósea se divide en componente orgánica, V_o , componente mineral, V_m y agua, V_a ,

$$V_b = V_o + V_m + V_a \tag{1.5}$$

siendo la densidad de la matriz ósea

$$\rho = \frac{\rho_o V_o + \rho_m V_m + \rho_a V_a}{V_b} \tag{1.6}$$

donde ρ_o , ρ_m y ρ_a son respectivamente las densidades de la componente orgánica, la componente mineral y el agua.

Si un especimen de hueso se seca en un horno hasta que se evapora todo el agua, su peso se denomina "masa seca", m_d ,

$$m_d \cong \rho_o V_o + \rho_m V_m = m_o + m_m \tag{1.7}$$

El signo en la anterior ecuación no es de igualdad estricto porque en el horno se evapora no sólo el agua que ocupa los poros, contenida en la médula ósea, sino también la que se encuentra en el tejido, ligada al colágeno. Si a continuación se introduce el especimen de nuevo en el horno y se mantiene a 800°C durante 24 horas, se evapora la componente orgánica quedando sólo la "masa de ceniza", $m_m = \rho_m V_m$. Se define la fracción de ceniza como la relación entre la masa de ceniza y la masa seca

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} \tag{1.8}$$

y suele estar en torno a 0.65 ± 0.03 [26].

1.2.3. Células óseas

Acaba de describirse brevemente de qué se compone la matriz ósea, pero no se ha hablado aún de quiénes son los responsables de su formación y mantenimiento. Son las células óseas. Existen cuatro tipos y se pueden dividir en dos categorías: las que reabsorben hueso (osteoclastos) y las que forman (osteoblastos) o han formado hueso (osteocitos y células de borde).

Osteoclastos

Son las células responsables de la reabsorción. Los osteoclastos maduros son células multinucleadas que surgen de la fusión de otras, llamadas osteoclastos precursores. Éstos se encuentran en la porción hemopoyética de la médula ósea y, bajo ciertas condiciones, pueden fusionarse entre sí y formar los osteoclastos. En la cara del osteoclasto apoyada sobre la matriz ósea baja drásticamente el pH haciendo que se disuelva el mineral. Posteriormente se degrada la componente orgánica con enzimas, completándose así la reabsorción, que ocurre a una velocidad de decenas de micras por día. Una vez completada, los osteoclastos mueren por apoptosis, muerte celular programada que se conoce también como "suicidio celular".

Osteoblastos

Son células cuboidales mononucleadas responsables de la formación de hueso. Su principal función es segregar las proteínas que componen la matriz orgánica. En concreto, forman el osteoide, sobre una superficie de hueso antiguo. El osteoide es la capa de tejido óseo que se forma en primer lugar. Contiene colágeno, proteínas no colágenas, proteoglicanos y agua, pero no contiene mineral. Éste aparece posteriormente desplazando al agua durante el proceso de mineralización, proceso en el que también intervienen los osteoblastos, controlando el flujo electrolítico desde la médula al oste
oide. El espesor de la capa de osteoide crece a una velocidad de 1
 $\mu m/día$ aproximadamente.

Sus precursores son las células mesenquimales, que también son precursoras de las células de grasa.

Otra función de los osteoblastos es segregar determinadas sustancias que les permiten comunicarse con otras células y entre ellas el RANK-ligando (RANK-L), que activa la fusión de osteoclastos precursores.

Una vez que han cumplido su misión de depositar osteoide, al osteoblasto le pueden suceder tres cosas: que quede encerrado en la matriz ósea, en cuyo caso se convierte en un osteocito; que permanezca sobre la superficie ósea, diferenciándose en una célula de borde y que sufra apoptosis.

Osteocitos

Más del 90 % de las células óseas de una persona adulta son osteocitos. Son osteoblastos que han quedado atrapados en la matriz ósea, en huecos denominados lagunas. Al diferenciarse de los osteoblastos, los osteocitos cambian su forma. Se estiran apareciendo en ellos unas prolongaciones (ver figura 1.2), que se extienden por estrechos túneles dentro la matriz ósea, denominados canalículos (ver figura 1.4). Lagunas y canalículos forman un complejo entramado que permite la transferencia de mineral y otras sustancias dentro del hueso y a los osteocitos comunicarse entre sí y con las células de borde.

Estas células son las encargadas del mantenimiento del hueso. Para ello, "sienten" la deformación mecánica en su entorno y emiten una señal de algún tipo cuando dejan de sentirla, lo que puede ser un indicio de que existe un problema. Esta señal puede trasmitirse por la red de canalículos hasta llegar a las células de borde que inician la remodelación si es necesario.

Células de borde

Son células que, como los osteocitos, provienen de osteoblastos que han terminado su actividad de secreción de osteoide. A diferencia de aquellos, no quedan encerrados dentro de la matriz ósea, sino que se sitúan sobre su superficie cubriéndola casi por completo y cambiando su forma a otra más plana y alargada.

Mantienen la comunicación con los osteocitos por medio de las prolongaciones de estos



Figura 1.2: Tres osteocitos con conexión entre sus prolongaciones. Aumento x1600. Tomado de Jee [21].

últimos y tienen receptores de hormonas y otros "mensajeros químicos", que podrían iniciar la remodelación, si la señal recibida de los osteocitos así lo determina. Según Miller y Jee [28] pueden ser reactivadas para formar una capa de osteoblastos.

1.3. Tipos de tejido óseo

Atendiendo a diversos factores se puede dividir el tejido óseo en varios tipos. A continuación se verán algunos de ellos.

1.3.1. Trabecular y cortical

Ésta es sin duda la forma más común de distinguir a los tejidos óseos y atiende a la diferente porosidad de uno y otro tipo, por lo que también se suelen denominar esponjoso y compacto respectivamente [4, 25, 29]. El hueso cortical o compacto es el hueso de baja porosidad y el hueso trabecular es el de porosidad alta, y aunque en principio, la porosidad puede variar entre 0 y 1, es difícil encontrar un tejido con porosidad intermedia.

El hueso trabecular tiene una porosidad entre 0.75 y 0.95. La estructura de este hueso

consiste en un conjunto de placas y barras de tejido mineralizado y duro, denominadas trabéculas, de 200 μm de espesor característico, conectadas entre sí y que dejan poros, ocupados por médula ósea. La distribución de estas trabéculas tiene como objetivo resistir las cargas a las que se encuentra sometido el hueso.¹

El hueso cortical o compacto tiene una porosidad entre $0.05 ext{ y } 0.1 ext{ y constituye el } 80 \%$ del esqueleto humano. En la figura 1.3 se muestra un corte de un hueso largo, en el que se distingue la capa de hueso cortical (1) rodeando al hueso trabecular (2). La porosidad en el hueso cortical consiste en huecos de tres tipos:

a) Canales de Havers, (5), aproximadamente paralelos al eje del hueso, de unos 50 μm de diámetro.

b) Canales de Volkmann, (6), más cortos y dispuestos en dirección transversal, conectan los canales de Havers entre sí y con la capa exterior del hueso, el periostio, (8).

c) Cavidades de reabsorción. Son huecos temporales creados por los oste
oclastos durante la fase inicial de la remodelación. Tienen un diámetro a
proximado de 200 μm .



Figura 1.3: Sección de un hueso largo. Adaptado de Kahle [22]

¹Wolff estableció a finales del siglo XIX que para cumplir este objetivo las trabéculas se alinean con las direcciones principales de tensión, lo que se conoce como "Ley de Wolff" [36].

Se denominan osteonas (3 en la figura 1.3) a los sistemas que forman la mayor parte del hueso cortical. Su apariencia es la de una serie de cilindros enrollados, denominados lamelas, alrededor de un canal de Havers. En la parte externa del hueso se disponen algunas lamelas cilíndricas concéntricas, (7), y cubriendo éstas, el periostio, (8), que contiene vasos y nervios, (9).

Éste se conecta a los osteocitos a través de los canalículos (ver figura 1.4), por donde fluyen los nutrientes.



Figura 1.4: Micrografía de un osteona. Se distingue claramente el canal de Havers (mancha oscura central) y algunos osteocitos ocupando sus lagunas (manchas oscuras más pequeñas). Las lagunas se conectadas entre sí y con el canal de Havers por los canalículos (pequeños filamentos oscuros, que se aprecian con dificultad por su pequeño diámetro). Tomada de Buckwalter y Cooper [4].

Las osteonas están delimitadas por las líneas de cementación, que son finas capas de componente orgánica que aíslan unas osteonas de otras. Cuando la matriz ósea se fractura, la línea de rotura tiende a seguir las líneas de cementación sin atravesar la osteona [9], lo que puede prevenir fallos por fatiga, permitiendo a las células óseas reparar el fallo antes de la fractura completa.

1.3.2. Lamelar y fibroso

Si se examina el hueso cortical y el hueso trabecular más de cerca, se puede observar que están compuestos de dos tipos de tejido:

a) Hueso lamelar, que se forma lentamente y de manera muy organizada. Consiste en una serie de capas o lamelas, que contienen una matriz anisótropa de cristales de mineral y fibras de colágeno. Cuando las lamelas son cilíndricas se tiene una osteona, como se acaba de ver. Según Giraud-Guille [16] existen dos tipos de disposición de las lamelas según la orientación de las fibras de colágeno, que discurren paralelas dentro de cada lamela. La presencia de un tipo u otro puede responder a la necesidad de soportar diferentes estados de cargas.

b) Hueso fibroso o "woven bone". Se forma de manera rápida y poco organizada, con los cristales de mineral y las fibras de colágeno dispuestas aleatoriamente, lo que hace que sea menos rígido y resistente. Para compensar esa falta de rigidez tiene mayor contenido mineral que el hueso lamelar. En contraposición al hueso lamelar, en el que la orientación de las lamelas determina su carácter anisótropo, el hueso fibroso es prácticamente isótropo.

1.3.3. Primario y secundario

El hueso cortical a su vez puede dividirse en primario o secundario según el estado de desarrollo en el que se encuentre.

 El hueso primario es tejido depositado sobre la superficie ósea, por ejemplo la del periostio, durante el período de crecimiento. Se distinguen dos tipos: hueso lamelar primario o circunferencial y hueso plexiforme.

2) El hueso secundario resulta de la reabsorción de tejido existente y su sustitución por tejido lamelar, en el proceso de remodelación ósea, que será descrito con detalle más adelante.

1.4. Estructura del hueso

Normalmente, los huesos, soportan cargas muy elevadas que pueden ser de distintos tipos: de flexión-compresión en el caso del fémur, flexión-tracción en el caso del húmero o flexión predominantemente en el caso de radio y cúbito. La explicación de por qué esas cargas tan altas fue dada por Borelli en el siglo XVII [3]. El movimiento de los miembros se consigue por la contracción de los músculos, que tiran de los huesos. Sin embargo, dicha contracción es muy limitada por lo que es necesario amplificarla para conseguir unos movimientos normales. Para ello, los huesos actúan de palanca, pero no con ganancia mecánica, sino todo lo contrario. Así, para levantar un determinado peso con la mano, el bíceps, que se inserta en el radio muy cerca del codo, debe ejercer una fuerza unas 9 veces mayor que el peso a levantar. Estas cargas tan altas condicionan el comportamiento y las propiedades mecánicas del hueso, como se verá más adelante. La estructura interna de los huesos largos está estrechamente relacionada con la carga que soportan.

Todos los huesos están recubiertos de una membrana dura denominada periostio, excepto en las regiones próximas a las articulaciones y en las zonas de inserción de tendones y ligamentos. El periostio tiene dos capas: una externa y una capa interna que actúa como fuente de osteoblastos.

Los huesos largos tienen una zona tubular de gran espesor denominada diáfisis, formada por hueso cortical, (ver figura 1.5). Está recubierta por el periostio y separada de la cavidad medular por una superficie denominada endostio. La diáfisis se ensancha en los extremos, a la vez que disminuye el espesor de la capa de cortical y comienza a aparecer hueso trabecular. A esta zona del hueso se le denomina metáfisis. Después de ésta se encuentra la epífisis, a la que se une por una zona cartilaginosa denominada placa epifisaria, cuya osificación progresiva produce el crecimiento del hueso en longitud. En el extremo de la epífisis se encuentra el cartílago articular, que forma parte de la superficie articular.



Figura 1.5: Partes de un hueso largo: (1) epífisis, (2) placa epifisaria, (3) metáfisis, (4) diáfisis, (5) cavidad medular, (6) periostio, (7) cartílago articular. Adaptado de Fung [14]

La estructura tubular de la diáfisis es óptima desde el punto de vista resistente, dado que los esfuerzos que soporta un hueso largo son de flexión principalmente, con una pequeña componente de torsión en algunos casos. Además, la dirección de máxima rigidez del tejido coincide con la dirección longitudinal del hueso. En la epífisis, sin embargo, el hueso existente es trabecular sin una dirección preferente clara. En esta zona las cargas están más repartidas, ya que los esfuerzos se transmiten ahí a los huesos vecinos, en una zona más o menos amplia. Además, esta zona de hueso trabecular permite grandes deformaciones, lo que ayuda a absorber de manera eficiente las cargas de impacto que se pueden transmitir en las articulaciones.

1.5. Remodelación ósea

Los huesos no son estructuras estáticas. Durante la infancia se produce un aumento de tamaño de los huesos. Este proceso se conoce como remodelación ósea externa (ROE). Estos cambios pueden darse también en circunstancias principalmente de tipo traumático. Ese cambio de forma conlleva reabsorción en determinadas zonas y formación en otras, que pueden ocurrir de forma independiente.

En una persona adulta que no sufra trauma alguno también se producen cambios. El hueso está en continua evolución, reparando el daño que la actividad diaria pueda producir en él por fatiga y adaptándose a los cambios que dicha actividad diaria pueda experimentar. Para ello se retira el hueso antiguo y se forma hueso nuevo, con una actividad coordinada de osteoclastos y osteoblastos. Frost [11] denominó "remodelling" a este proceso, que se ha traducido como remodelación ósea interna (ROI).

Las diferencias entre remodelación ósea interna y externa son las siguientes:

a) La ROE requiere la acción de osteoblastos y osteoclastos pero de forma independiente, mientras que en la ROI esa actividad es secuencial y coordinada como se verá más adelante.b) La ROE produce cambios de forma y/o de tamaño en el hueso, mientras que la ROI normalmente no afecta ni a la forma ni al tamaño.

c) La velocidad de la ROE decrece con la edad a la vez que los huesos van madurando. La ROI ocurre durante toda la vida aunque también se ve frenada una vez acabado el crecimiento.

d) La ROE es un proceso continuo y prolongado mientras que la ROI ocurre de manera episódica, con un principio y un final claro en cada punto de remodelación.

1.5.1. Remodelación ósea externa

La ROE es necesaria aunque no medie un trauma, dado que el crecimiento longitudinal de los huesos no produce siempre la forma adecuada para cada individuo. Algunos casos en los que tiene lugar la ROE son los siguientes:

a) Reducción del diámetro de la metáfisis. Durante el crecimiento de algunos huesos.(ver figura 1.6a)



Figura 1.6: Ejemplos de ROE: (a) Reducción del diámetro de la metáfisis. (b) Aumento del diámetro de la diáfisis. (c) Modificación de la curvatura de a diáfisis. Tomada de Martin et al. [26].

 b) Aumento del diámetro de la diáfisis que acompaña al crecimiento de los huesos largos.(ver figura 1.6b)

c) Modificación de la curvatura de la diáfisis. (ver figura 1.6c)

d) ROE en huesos planos, como por ejemplo el cráneo, que aumenta de tamaño durante el crecimiento para albergar al cerebro que también crece durante la infancia.

1.5.2. Remodelación ósea interna

Este fenómeno es el que se ha implementado en este proyecto y por ello se estudia con algo más de profundidad. La ROI tiene lugar durante toda la vida y no sólo durante el período de crecimiento.

Según Currey [9], el hueso es una estructura óptima desde el punto de vista resistente, porque consigue la máxima rigidez con el mínimo peso. Ese es uno de los objetivos de la ROI: adaptar la estructura ósea para conseguir dicha optimalidad.Por otra parte, como consecuencia de la actividad diaria, se acumula un cierto daño en el hueso, en forma de microgrietas, que es necesario reparar para mantener la estructura en estado óptimo. Este es el segundo objetivo de la ROI.

Aparte de esta misión de mantenimiento y optimización de la estructura ósea, se produce una remodelación ósea no diferenciada que responde a la necesidad de regular la concentración de calcio en la sangre.

Como ya se ha dicho, en la ROI intervienen osteoclastos y osteoblastos, actuando de forma coordinada y secuencial, en una asociación de células denominada BMU (Basic Multicellular Unit) [13], que incluye unos 10 osteoclastos y varios cientos de osteoblastos cuando la BMU alcanza el período de madurez [26].

Las BMUs de hueso trabecular actúan siempre sobre la superficie de la matriz ósea como se puede apreciar en el esquema de la figura 1.7.

Las BMUs de hueso cortical tienen una forma diferente y aunque también se originan en la superficie de la matriz ósea, la pueden atravesar en su avance posterior. En la figura 1.8 se muestra un esquema de una BMU de hueso cortical. En una determinada zona del hueso los osteoclastos están reabsorbiendo tejido viejo, mientras que por detrás, los osteoblastos están formando nuevo osteoide, a la vez que se forman los vasos que discurren por el canal de Havers. Más atrás aún, el osteoide se está mineralizando y algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea, diferenciándose en osteocitos. En la figura 1.9 se muestra un esquema de la progresión de una BMU de hueso cortical.

Dentro de la BMU la actividad de los osteoclastos precede siempre a la de los osteoblastos en una secuencia invariable de *activación-reabsorción-formación (secuencia ARF)* [30], en la que juegan un papel muy importante las comunicaciones entre células. El proceso completo de la secuencia ARF incluye seis fases, que son: activación, reabsorción, inversión, formación, mineralización, fin de la adaptación (figura 1.10).

Activación

En el entramado óseo se generan ciertas señales bioquímicas que se transmiten a través de los osteocitos hasta las células de borde. Según la "teoría inhibitoria" de Martin [24], esa señal inhibe la remodelación, pero si las células de borde dejan de sentirla en algún momento, ponen en marcha los mecanismos necesarios para corregir la anomalía. La misión



Figura 1.7: BMUs de hueso esponjoso. Adaptada de Parfitt [30].



Figura 1.8: Esquema de una BMU de hueso cortical. Se observa en varias secciones la formación del canal de Havers. Adaptada de Fridez [10]



Figura 1.9: Esquema de la progresión de un BMU de hueso cortical. Tomada de García [15].



Figura 1.10: Fases de la actividad de una BMU de hueso trabecular: (0) Activación, (1) Reabsorción,(2) Inversión, (3) Comienzo de la formación, (4) Formación de osteoide, (5) Mineralización, (6) Fin de la adaptación. Adaptada de Fridez [10].

de mantenimiento del hueso que llevan a cabo los osteocitos es desempeñada por estos de una forma muy particular: actuando como sensores de la carga mecánica y transmisores de la señal hasta las células de borde. Los osteocitos son osteoblastos que han quedado atrapados dentro de la matriz ósea, ocupando las lagunas y los canalículos. Estas lagunas y canalículos se conectan entre sí, circulando por ellos los nutrientes que provienen del torrente sanguíneo. En este flujo tiene un papel fundamental la carga mecánica. Dicha carga provoca deformaciones que ensanchan unos canalículos y estrechan otros, creando una diferencia de presión que origina el referido flujo [6]. Esta circulación de fluidos extracelulares sólo es apreciable en los canalículos, siendo muy pequeña en los canales de Havers y en los canales de Volkmann, con un diámetro mucho mayor (unas 30000 veces). El flujo, laminar, es detectado por los osteocitos, muy sensibles a las tensiones tangenciales pero no tanto a las tensiones de compresión [23]. Si el flujo se interrumpe en alguna zona, bien por ausencia de carga (desuso), bien por las grietas que se puedan haber acumulado por la actividad diaria, los osteocitos dejan de sentir los esfuerzos tangenciales y dejan de transmitir la señal inhibitoria que no llega a las células de borde.

La activación es el proceso más importante de toda la secuencia. En caso de que sea necesario acelerar la formación o la reabsorción de hueso, no se hace por un aumento en la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos, sino por la habilidad del organismo para activar un mayor número de BMUs.

Reabsorción ósea

Si las células de borde dejan de sentir la señal que le llega de los osteocitos se pone en marcha el proceso de remodelación en un punto concreto, que se denominará aquí foco de la BMU.

Los osteoclastos comienzan a reabsorber hueso en el foco de la BMU, formando un hueco, que se denomina laguna de Howship (ver figura 1.7), en el hueso trabecular y un túnel de sección aproximadamente circular en el hueso cortical (ver figuras 1.8 y 1.9). Los osteoclastos avanzan reabsorbiendo el hueso antiguo y haciendo la laguna o el túnel cada vez más grande.

Jaworski y Lok [19] midieron la velocidad de avance de la BMU en costillas de perro obteniendo $39 \pm 14 \ \mu m/dia$. El frente de reabsorción tiene forma prácticamente elipsoidal, con un semieje mayor de 300 μm (en costillas de perro) y un semieje menor (el radio de la osteona) de 100 μm . Eso quiere decir que en un determinado punto de remodelación se

tardan 300/39, aproximadamente 8 días, en abrir por completo la cavidad. A dicho lapso de tiempo se le denomina período de reabsorción, T_R . La velocidad de erosión de los oste
oclastos en dirección perpendicular a la de avance de la BMU, sería entonce
s $100/8 \simeq 12 \mu m/día$.

Inversión

La transición entre la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos no es instantánea. En el ser humano dura unos 30 días. Durante este período los postosteoclastos, fagocitos mononucleados, podrían terminar de reabsorber hueso y preparar la línea de cementación sobre la que deposita el osteoide [1].

Formación ósea

Los osteoblastos aparecen sobre la superficie de la cavidad que dejaron los osteoclastos y comienzan a depositar lamelas de osteoide.

Lo precursores de osteoblastos (preosteoblastos) presentes en la zona de inversión son atraídos por factores quimiotácticos, hacia la superficie de la cavidad. Según Roberts et al. [34], estos preosteoblastos se dividen por mitosis, para mantener su población, y una parte de ellos se diferencian en osteoblastos. Tras la diferenciación se vuelven a dividir por mitosis para formar los osteoblastos definitivos. El proceso completo de diferenciación dura unas 60 horas. Si la BMU avanza a una velocidad de unos $40 \mu m/día$, en esos dos días y medio que dura la diferenciación, el cono de reabsorción de la BMU ha avanzado $100 \mu m$. Teniendo en cuenta otros procesos que tienen lugar antes de la formación, aparte de los observados por Roberts et al., como la preparación de la línea de cementación antes comentada, el cono de reabsorción habrá avanzado algo más, antes de que comience a depositarse osteoide. Esto estaría de acuerdo con los tamaños de la zona de inversión medidos experimentalmente, entre $100 - 200 \mu m$.

Jaworski y Hooper [20] demostraron que los osteoblastos no avanzan con la BMU, como los osteoclastos, sino que permanecen estacionarios en una sección de la BMU. Una vez diferenciados ocupan una zona de la cavidad aproximadamente cuadrada de 15 μm de lado y van alargándose y aplanándose a la vez que forman osteoide, de forma que cuando se diferencian en osteocitos o células de borde abarcan una zona de 300 μm^2 . Como la BMU avanza a una velocidad de $40 \mu m/día$ cada día es necesario formar tres anillos de osteoblastos. En el caso de una osteona (BMU de hueso cortical) que tienen un radio de unas 100 μm el perímetro es aproximadamente 600 μm en el que cabrían 40 osteoblastos. Por tanto, para cada BMU es necesario reclutar 120 osteoblastos diarios.

Como ya se ha explicado los osteoblastos que quedan encerrados en la matriz ósea se diferencian en osteocitos. Estos osteocitos serían osteoblastos que dejan de segregar osteoide y son enterrados por el tejido generado por la siguiente generación de osteoblastos.

Otra causa por la que los osteocitos quedan atrapados en la matriz ósea, al menos en hueso cortical sería la descrita a continuación. Con la formación ósea, se va cerrando el hueco cilíndrico que crearon los osteoclastos y consecuentemente, cada vez es menor la superficie sobre la que se apoyan los osteoblastos. Así, es probable que algunos de ellos se vean enterrados por los osteoblastos vecinos. Esta explicación, sin embargo, es válida sólo para hueso cortical, ya que en las BMUs de hueso trabecular la superficie donde trabajan los osteoblastos no disminuye necesariamente con el avance de la formación.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la velocidad de deposición, v_f , decrece con el tiempo en una determinada sección. Esta velocidad de deposición se refiere, en el caso de hueso cortical, a la velocidad con que disminuye el radio de la cavidad,

$$v_f = \frac{dR}{dt} \,. \tag{1.9}$$

Una de las cuestiones que cabría plantearse es la razón por la que disminuye la velocidad de deposición con el tiempo. Los osteoblastos disponen de menos espacio para diferenciarse de sus precursores cuando el radio de la cavidad es muy pequeño, más pequeño aún cuando el vaso sanguíneo se está formando. Este problema de espacio dificulta la diferenciación de osteoblastos y aunque la necesidad de este tipo de células es menor en la última fase (la superficie sobre la que depositan osteoide es menor), la velocidad de deposición decrece.

La disminución de espacio disponible para la diferenciación, es inherente a las BMUs de hueso cortical y es lo que hace que disminuya la velocidad de formación de osteoide en este tipo de BMUs. Esa es la única causa y no otros factores intrínsecos de los osteoblastos, ya que en hueso trabecular, en el que no existe este problema de espacio, la velocidad de deposición es aproximadamente constante, como comprueban Martin et al. [27].

Mineralización

Unos 10 ó 20 días después de ser depositado el osteoide comienzan a aparecer en él los primeros cristales de hidroxiapatita, que desplazan el agua que quedó atrapada entre las fibras de colágeno.

Se suelen distinguir dos fases en el proceso de mineralización: una fase primaria muy rápida, que dura unos pocos días [31] y en la que se alcanza aproximadamente el 70 % del contenido máximo de mineral,¹ y una fase secundaria en la que la velocidad de deposición de mineral decrece con el tiempo de forma exponencial. Esta fase secundaria se define como el período de tiempo que tarda en alcanzarse el 95 % del contenido máximo de mineral [31] y dura entre unos 6 meses, según Parfitt, [31] y varios años, según Frost [12].

Fin de la adaptación

Los osteoclastos sufren apóptosis y la BMU se detiene. Por detrás siguen actuando los osteoblastos durante cierto tiempo hasta que rellenan de osteoide el hueco dejado por los osteoclastos. El resultado final es una osteona nueva, o una laguna de Howship, rellena de hueso nuevo con bajo contenido en mineral y que se irá mineralizando poco a poco, después de que cese la actividad de la BMU.

1.6. Propiedades mecánicas del hueso

1.6.1. Aspectos generales

Las propiedades mecánicas del hueso dependen en gran medida las cargas a las que está sometido el hueso durante su desarrollo. Cada hueso parece tener mejores propiedades frente a las cargas que normalmente soporta.

El fémur, presenta una resistencia a tracción de 135 MPa y una resistencia a compresión de 193 MPa, según Reilly y Burstein [32].

Son tres los parámetros que tienen mayor influencia en el comportamiento mecánico: la composición, o el contenido de mineral para ser más exactos; la cantidad de material, medida a través de la porosidad, de la densidad aparente, de la fracción volumétrica de hueso, etc.; y por otro lado, la direccionalidad del entramado óseo.

1.6.2. Influencia del contenido de mineral

Son pequeñas las variaciones que experimenta el contenido mineral del hueso, sin embargo, su influencia en las propiedades mecánicas es notable. Este rango tan limitado de valores

¹El contenido máximo de mineral es el que tendría un tejido en el que todo el agua atrapada entre el colágeno ha sido sustituida por mineral y corresponde aproximadamente a una fracción de ceniza $\alpha = 0.7$.

del contenido de mineral, Currey [8] lo explicó diciendo que el hueso se vuelve más frágil con un aumento excesivo de la fracción de ceniza. Lo que aumenta el riesgo de fractura frente a impactos.

Hernandez [18] obtuvo las siguientes correlaciones en humanos, que incluyen la dependencia con la cantidad de material a través de la fracción volumétrica de hueso, v_b :

$$E(MPa) = 84370 \ v_b^{2.58} \ \alpha^{2.74} \tag{1.10a}$$

$$\sigma_{ult}(MPa) = 794.33 \ v_b^{1.92} \ \alpha^{2.79} \tag{1.10b}$$

1.6.3. Influencia de la porosidad

Obviamente, la presencia de poros en una estructura la debilita y eso es lo que ocurre en el hueso. Se suelen encontrar relaciones diferentes entre la porosidad y las propiedades mecánicas para hueso cortical y trabecular.

El hueso cortical tiene mejores características que tendría el hueso trabecular con la misma porosidad [33]. El tejido no es el mismo, como ya se ha visto en este capítulo, siendo la estructura de osteonas mejor desde el punto de vista resistente. También es diferente el grado de mineralización de uno y otro, siendo menor en el trabecular debido a una actividad remodelatoria más intensa que en el cortical, impidiendo al tejido alcanzar un grado de mineralización alto antes de ser reabsorbido.

Beaupré et al. [2] usan las siguientes expresiones del módulo elástico y el coeficiente de Poisson, obtenidas experimentalmente:

$$E = \begin{cases} 2014 \,\rho^{2.5} & \text{si } \rho \le 1.2g/cm^3\\ 1763 \,\rho^{3.2} & \text{si } \rho > 1.2g/cm^3, \end{cases}$$
(1.11)

$$\nu = \begin{cases} 0.2 & \text{si } \rho \le 1.2g/cm^3 \\ 0.32 & \text{si } \rho > 1.2g/cm^3, \end{cases}$$
(1.12)

en el que se hace la distinción entre hueso trabecular y hueso cortical para una densidad aparente de $\rho = 1.2 \, g/cm^3$.

1.6.4. Influencia de la microestructura

La influencia de la microestructura es diferente dependiendo del tipo de hueso.

Hueso cortical

En el hueso cortical la dependencia con la microestructura es debida principalmente a la orientación de las osteonas. Dado que lo normal es que las osteonas estén orientadas longitudinalmente en huesos largos, la capa de tejido cortical presenta un comportamiento transversalmente isótropo, siendo la dirección longitudinal la de mayor rigidez y resistencia.

También tiene gran influencia sobre las propiedades mecánicas del hueso cortical la orientación de las fibras de colágeno dentro de las osteonas. La orientación de las fibras de colágeno en la diáfisis del fémur humano no es aleatoria y en las zonas que soportan tracción predominan las fibras orientadas longitudinalmente, mientras que en las sometidas a compresión son más numerosas las fibras transversales.

Hueso trabecular

En el hueso trabecular la microestructura está definida por la forma y orientación de los poros. El volumen de los mismos ya está recogido en la porosidad.

1.6.5. Fabric tensor

A continuación se presenta una forma general de relacionar las propiedades mecánicas del hueso trabecular con su microestructura. Su validez ha sido comprobada experimentalmente y además es el método empleado en este proyecto.

Whitehouse y Dyson [35] desarrollaron un método para medir la anisotropía de los poros de hueso trabecular. Sobre una cuadrícula como la de la figura 1.11, perteneciente a una sección de hueso trabecular, trazaron una serie de líneas paralelas que interceptan a las trabéculas. En la figura 1.11 se representa sólo una, por claridad. Denominaron longitud de intersección promedio (*mean intercept length*, MIL) a la distancia media entre dos intersecciones, medida sobre los poros. Whitehouse y Dyson [35] repitieron estas medidas para distintas orientaciones de las líneas, θ , y comprobaron que en dos dimensiones los datos de MIL se ajustaban bastante bien a una elipse:

$$\frac{1}{MIL^2(\theta)} = L_{11}\cos^2\theta + L_{22}\sin^2\theta + 2L_{12}\sin\theta\cos\theta \tag{1.13}$$

donde L_{11} , L_{22} y L_{12} son constantes para una determinada microestructura. Harrigan y Mann [17] extendieron esta conclusión al caso tridimensional e interpretaron el elipsoide resultante como el elipsoide de Lamé de un tensor de segundo orden simétrico y definido



Figura 1.11: Esquema de una estructura anisótropa de hueso trabecular y una línea de muestreo para la evaluación de la MIL. Tomada de Martin et al. [26].

positivo. Éste se denominará a partir de ahora tensor MIL y se denotará por \mathbf{L} . La ecuación anterior se puede escribir entonces en función de las componentes del tensor MIL, de la siguiente forma:

$$\frac{1}{MIL^2(\mathbf{n})} = n_i \, L_{ij} \, n_j \tag{1.14}$$

donde **n** es el vector unitario en la dirección de la línea de referencia. Cowin [7] completó el trabajo relacionando el tensor de elasticidad de un material anisótropo con la densidad aparente y el "fabric tensor", **H**, un tensor definido por este autor para medir la orientación de la microestructura ósea y relacionado con el tensor MIL a través de

$$\mathbf{H} = \mathbf{L}^{-1/2} \tag{1.15}$$

Zysset y sus colaboradores [37,38] dan una interpretación alternativa de la MIL, llegando a unas relaciones constitutivas generales del tipo:

$$E_i = E_0 \ \rho^{k_1} \ h_i^{2k_2} \tag{1.16a}$$

$$\frac{E_j}{\nu_{ij}} = \frac{E_0}{\nu_0} \rho^{k_3} h_i^{k_4} h_j^{k_4}$$
(1.16b)

$$G_{ij} = G_0 \ \rho^{k_5} \ h_i^{k_6} \ h_j^{k_6} \tag{1.16c}$$

En este proyecto se usa el tensor MIL, relacionado como ya se ha dicho con el "fabric tensor", para relacionar anisotropía y propiedades mecánicas. Este tensor MIL se normaliza

para que tenga traza unitaria y se usan ecuaciones similares a (1.16), aunque con exponentes ligeramente diferentes, e iguales para todas las ecuaciones.

Bibliografía

- R. Baron, R. Tross, and A. Vignery. Evidence of sequential remodeling in rat trabecular bone morphology, dynamic histomorphometry, and changes during skeletal maturation. *Anat. Rec.*, 208:137–145, 1984.
- [2] G. S. Beaupré, T. E. Orr, and D. R. Carter. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling - application: A preliminary remodeling simulation. J. Orthopaed. Res., 8 (5):662–670, 1990.
- [3] G. A. Borelli. On the Movement of Animals (Traducido por P. Maquet). Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- [4] J. A. Buckwalter and R. R. Cooper. Bone structure and function. In *Instrumental Courses Lectures*, volume 36, pages 29–45. The American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1987.
- [5] J. A. Buckwalter, M. J. Glincher, R. R. Cooper, and R. Recker. Bone biology. part i: Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. J. Bone Joint Surg. Am., 77-A(8):1256-1275, 1995.
- [6] E. H. Burger, J. Klein-Nulend, and S. C. Cowin. Mechanotransduction in bone. Adv. Organ Biol., 5A:123–136, 1998.
- [7] S. C. Cowin. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. *Mech. Mater.*, 4:137–147, 1985.
- [8] J. D. Currey. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. J. Biomech., 2:1–11, 1969.

- [9] J. D. Currey. The mechanical adaptations of bones. Princeton University Press, New Jersey, 1984.
- [10] P. Fridez. Modélisation de l'adaptation osseuse externe. In *Physics Department*. EPFL, 1996.
- [11] H. M. Frost. The Laws of Bone Structure. Charles C. Thomas, Springfield IL., 1964.
- [12] H. M. Frost. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. Calc. Tiss. Res., 3:211–237, 1969.
- [13] H. M. Frost. Bone Remodelling and its Relationship to Metabolic Diseases. Charles C. Thomas, Springfield IL., 1973.
- [14] Y. C. Fung. Biomechanics. Mechanical properties of living tissues. Springer Verlag, 1993.
- [15] J. M. García. Modelos de remodelación ósea: análisis numérico y aplicación al diseño de fijaciones de fracturas del fémur proximal. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, 1999.
- [16] M. M. Giraud-Guille. Twisted plywood architecture of collagen fibrils on human compact bone osteons. *Calcified Tissue Int.*, 42:167–180, 1988.
- [17] T. P. Harrigan and R. W. Mann. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. J. Mater. Sci, 19:761–767, 1984.
- [18] C. J. Hernandez. Simulation of bone remodeling during the development and treatment of osteoporosis. PhD thesis, Stanford University, Stanford, California, 2001.
- [19] Z. F. Jaworski and E. Lok. The rate of osteoclastic bone erosion in haversian remodeling sites of adult dog's rib. *Calc. Tiss. Res.*, 10:103–112, 1972.
- [20] Z. F. G. Jaworski and C. Hooper. Study of cell kinetics within evolving secondary haversian systems. J. Anatomy, 131:91–102, 1980.
- [21] W. S. S. Jee. The skeletal tissues. In L. Weiss, editor, *Histology: Cell and Tissue Biology*. Elsevier, 5th edition edition, 1983.

- [22] W. Kahle, H. Leonhardt, and W. Platzer. Atlas de Anatomía (para estuadiantes y médicos). Tomo I. Ediciones Omega, Barcelona, 1993.
- [23] J. Klein-Nulend, A. Van der Plas, C. M. Semeins, N. E. Ajubi, J. A. Frangos, et al. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.*, 9:441–445, 1995.
- [24] R. B. Martin. Toward a unifying theory of bone remodeling. Bone, 26(1):1–6, 2000.
- [25] R. B. Martin and D. B. Burr. Structure, Function and Adaptation of compact bone. Raven Press, New York, 1989.
- [26] R. B. Martin, D. B. Burr, and N. A. Sharkey. Skeletal Tissue Mechanics. Springer Verlag New York Inc., New York, USA, 1998.
- [27] R. B. Martin, G. A. Danucci, and S. J. Hood. Bone apposition rate differences in osteonal and trabecular bone. *Transactions of the Orthopaedic Research Society*, 12:178, 1987.
- [28] S. C. Miller and W. S. S. Jee. Bone lining cells. In B. K. Hall, editor, *Bone*, pages 1–19. CRC Press, 1992.
- [29] M. Nordin and V. H. Frankel. Biomechanics of whole bones and bone tissue. In Basic Biomechanics of the Skeletal System, pages 15–61. Lea and Febiger, 1980.
- [30] A. M. Parfitt. The physiologic and clinical significance of bone hisotomorphometric data, pages 143–223. Bone Histomorphometry Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton, 1983.
- [31] A. M. Parfitt. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. J. Cell. Biochem., 55(3):273–86, 1994.
- [32] T. D. Reilly and A. H. Burstein. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. J. Biomech., 8:393–405, 1975.
- [33] J. Y. Rho and R. B. Ashman abd C. H. Turner. Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements. J. Biomech., 26:111– 119, 1993.
- [34] W. E. Roberts, P. G. Mozsary, and E. Klingler. Nuclear size as a cell-kinetic marker for osteoblast differentiation. Am. J. Anat., 165:373–384, 1982.

- [35] W. J. Whitehouse and E. D. Dyson. Scanning electron microscope studies of trabecular bone in the proximal end of the human femur. J. Anat., 118:417–423, 1974.
- [36] J. Wolff. The Law of Bone Remodelling (Das Gesetz der Transformation der Knochen). Springer Verlag, Berlin, 1986. Traducido por Maquet y Furlong.
- [37] P. K. Zysset and A. Curnier. An alternative model for anisotropic elasticity based on fabric tensors. *Mech. Mater.*, 21:243–250, 1995.
- [38] P. K. Zysset, R. W. Goulet, and S. J. Hollister. A global relationship between trabecular bone morphology and homogenized elastic properties. J. Biomech. Eng., 120:640–646, 1998.