

Capítulo 2

Biología

2.1. Introducción

El tejido óseo es el tejido conjuntivo que forma los huesos. Tiene la matriz extracelular mineralizada, lo que lo convierte en el único tejido conectivo duro. Esta característica es fundamental para algunas de las funciones esenciales de los huesos, entre las que destacan:

- Constituyen un sistema estructural que protege los órganos vitales del cuerpo. Por ejemplo, el cráneo, que protege el cerebro, o la caja torácica, que protege el corazón y los pulmones.
- Es la estructura soporte del sistema muscular, formando junto a él el aparato locomotor.
- Tiene un papel crucial en la homeostasis del calcio y el fósforo, de los que actúa como reserva, a expensas de lo que dicte el sistema endocrino, que actúa como regulador.
- La médula ósea que rellena sus poros es la principal fuente de glóbulos rojos y blancos del cuerpo humano.

La forma de los huesos sigue unos estereotipos bastante definidos. Así, independientemente del animal al que pertenezca, se puede distinguir fácilmente una tibia de un fémur, por ejemplo. También resulta inmediato diferenciar el fémur de un humano del de cualquier otro primate. Todo 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.

2.2. 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.

2.2.1. 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. Estos valores son aproximados y pueden variar de un tipo de hueso a otro (ver figura 2.1).

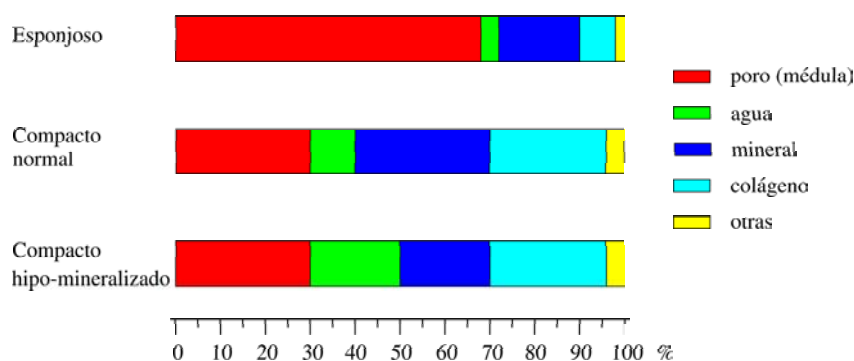


Figura 2.1: Composición volumétrica aproximada de tres tipos de hueso.

La componente inorgánica tiene dos funciones esenciales: confiere al hueso gran parte de su resistencia y rigidez y sirve de reserva de iones. De hecho, el 90 % del calcio del cuerpo, el 85 % del fósforo y la mitad del sodio y el magnesio se encuentran en el hueso. 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. El colágeno es una proteína estructural que se organiza en fuertes fibras.

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.

2.2.2. Células óseas

Acaba de describirse brevemente de qué se compone la matriz ósea, pero no se ha hablado a 'un 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, que tienen de tres a veinte núcleos y gran número de mitocondrias, que producen energía suficiente para la reabsorción, la cual 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”. En la figura 3.2 se puede observar un grupo de osteoclastos reabsorbiendo hueso y creando lo que se denomina una laguna de Howship, sobre hueso trabecular.

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 ya que éste aparece posteriormente. El espesor de la capa de osteoide crece a una velocidad de $1\mu\text{m}/\text{día}$ aproximadamente. En la figura 2.2 se observa una capa de osteoblastos formando osteoide sobre la superficie ósea.

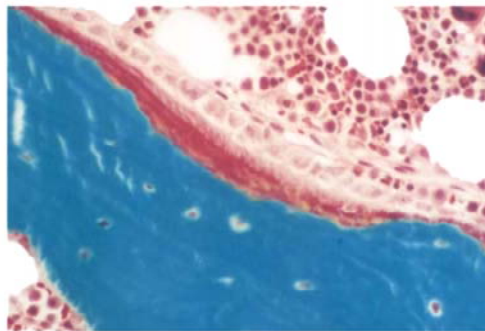


Figura 2.2: En esta micrografía se puede apreciar claramente los osteoblastos formando la capa de osteoide, de color rosa oscuro, sobre el tejido mineralizado, azul. Igualmente se pueden apreciar algunos osteocitos, de color gris, atrapados dentro de la matriz ósea.

Sus precursores son las células mesenquimales, que también son precursoras de las células de grasa. Estas células mesenquimales provienen bien de la capa interna de la membrana del periostio o bien del estroma de la médula ósea, dependiendo de la zona donde ocurra la formación de osteoide. Que estas células se diferencien en osteoblastos y no en células de grasa depende de diversos factores, entre ellos el estado tensional del entorno. El proceso de diferenciación de los osteoblastos dura entre 2 y 3 días.

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 2.3), que se extienden por estrechos túneles dentro la matriz ósea, denominados canalículos (ver figura 2.5). 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 transmitirse por la red de canalículos hasta llegar a las células de borde que inician la remodelación si es necesario.

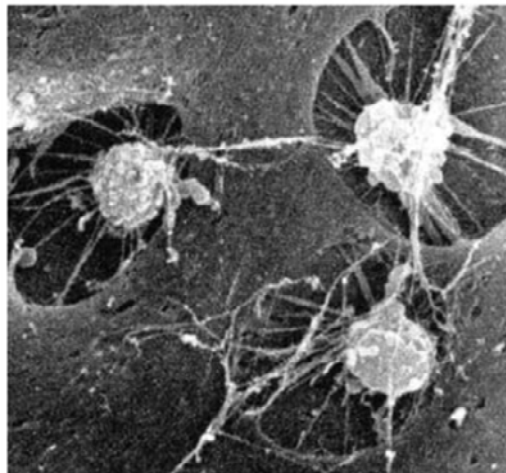


Figura 2.3: Tres osteocitos con conexión entre sus prolongaciones. Aumento x1600.

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.

Protegen la matriz ósea de diversos agentes químicos presentes en la sangre que pueden disolver el mineral. Mantienen la comunicación con los osteocitos por medio de las prolongaciones de estos últimos y tienen receptores de hormonas (estrógeno, PTH) y otros “mensajeros químicos”, que podrían iniciar la remodelación, si la señal recibida de los osteocitos así lo determina.

2.3. Tipos de tejido óseo

Aunque se puede hablar de distintos tipos de tejido óseo atendiendo a diversos factores la forma más común de diferenciarlos es a través de la porosidad. En ese caso se habla de hueso trabecular y cortical, que también suelen denominarse esponjoso y compacto respectivamente. 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 y se encuentra en los huesos cortos, en los huesos planos y en los extremos de los huesos largos. 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 es muy variable, casi ortogonal en unas ocasiones y aleatoria en otras, pero parece obedecer a un objetivo único, resistir las cargas a las que se encuentra sometido el hueso.

El hueso cortical o compacto tiene una porosidad entre 0.05 y 0.1 y constituye el 80% del esqueleto humano. Se encuentra en la parte central de los huesos largos y envolviendo el hueso trabecular en huesos largos, cortos y planos, a modo de corteza; de ahí su nombre. En la figura 4.5 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:

1. Canales de Havers, (5), aproximadamente paralelos al eje del hueso, de unos 50 μm de diámetro y que contienen nervios y capilares.
2. 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). También se encuentran vascularizados.

3. Cavidades de reabsorción. Son huecos temporales creados por los osteoclastos durante la fase inicial de la remodelación. Tienen un diámetro aproximado de $200\ \mu m$.

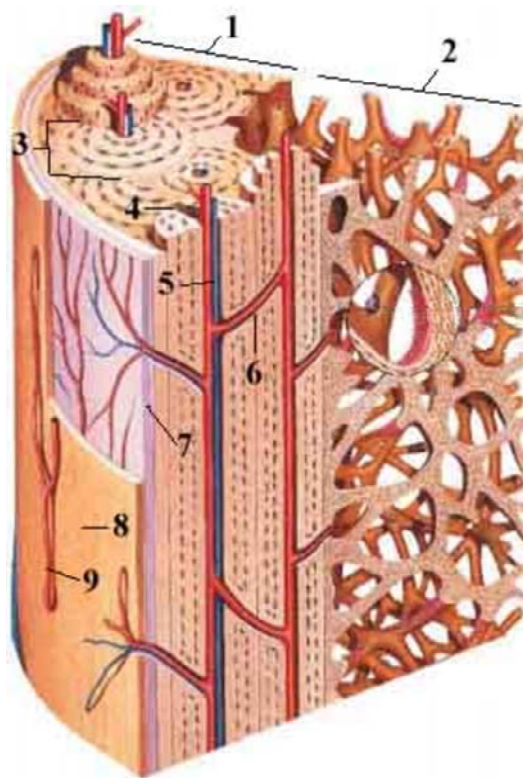


Figura 2.4: Sección de un hueso largo.

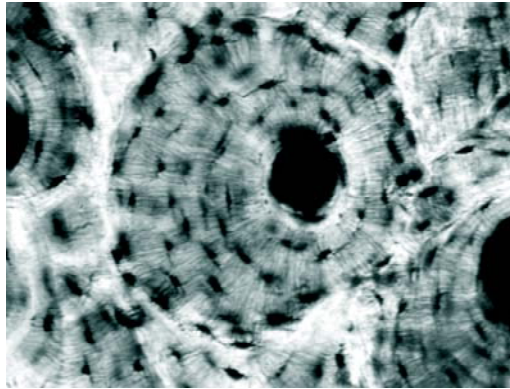


Figura 2.5: Micrografía de un osteona. Se distingue claramente el canal de Havers (mancha oscura central) y algunos osteocitos ocupando sus lagunas (manchas oscuras más pequeñas). Las lagunas se conectadas entre sí y con el canal de Havers por los canalículos (pequeños filamentos oscuros, que se aprecian con dificultad por su pequeño diámetro).

Se denominan osteonas (3 en la figura 2.4) 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 4.6), por donde fluyen los nutrientes. 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 [83], lo que puede prevenir fallos por fatiga, permitiendo a las células óseas reparar el fallo antes de la fractura completa.

2.4. Estructura del hueso

Se pueden distinguir entre tres tipos de hueso según su forma: largos, planos y cortos. Se llaman huesos cortos aquellos que no tienen una dimensión predominante, como los huesos del tarso, huesos del carpo, vértebras, etc. Los huesos planos son aquellos que tienen una

dimensión mucho más pequeña que las otras dos, como el omóplato y las crestas del ilion. Normalmente su función es protectora y apenas soportan carga, como en el caso del cráneo. Los huesos largos tienen una dimensión mucho mayor que las otras dos, como el fémur, la tibia, el húmero, los metatarsianos, metacarpianos, las falanges, etc. Normalmente 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 [34]. 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, mientras que en los huesos planos, como el cráneo, con una misión protectora más que estructural, la relación entre carga y estructura interna no es tan clara. 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, densa y fibrosa, con alto contenido en colágeno, y una capa interna vascularizada y con gran actividad celular, que actúa como fuente de osteoblastos. Los huesos largos tienen una zona tubular de gran espesor denominada diáfisis, formada por hueso cortical, (ver figura 2.6). 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. 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.

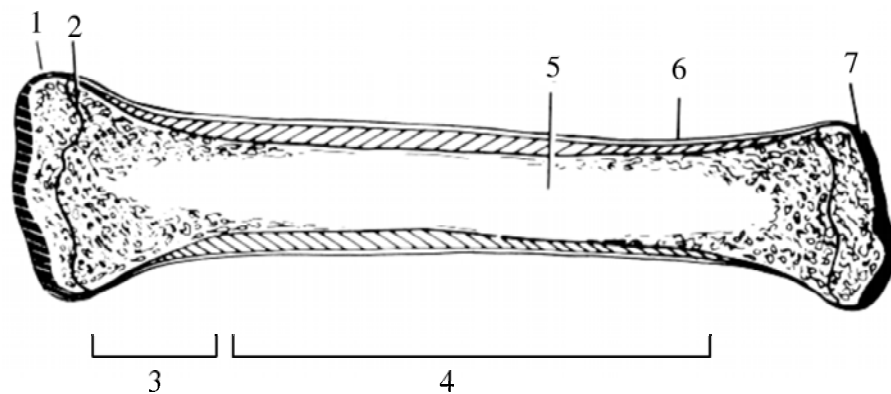


Figura 2.6: Partes de un hueso largo: (1) epífisis, (2) placa epifisaria, (3) metáfisis, (4) diáfisis, (5) cavidad medular, (6) periostio, (7) cartílago articular.

La mandíbula no tiene la forma de un hueso largo aunque tiene una estructura similar. Se puede decir que es un hueso largo con directriz curva. Así, el cuerpo mandibular es análogo a la diáfisis de un hueso largo, pues consta básicamente de una capa de hueso cortical cubierta por el periostio y una cavidad central por donde discurren vasos, nervios y médula ósea. Ángulo y rama mandibular no guardan relación alguna con metáfisis y epífisis y tienen más bien la apariencia de un hueso plano, que vuelve a engrosarse en el cóndilo para aumentar la superficie articular, como en los huesos largos. La razón por la que el cuerpo de la mandíbula tiene una estructura tubular hay que buscarla también en las cargas que soporta durante su actividad normal, la masticación, que son principalmente de flexión-torsión.

2.5. Remodelación ósea

Los huesos no son estructuras estáticas. Están cambiando continuamente incluso en personas adultas. Durante la infancia se produce un aumento de tamaño de los huesos, tanto en longitud como en diámetro, acompañado de otros cambios, para esculpir su forma definitiva. Este proceso fue denominado por Frost "modelling" y se ha traducido como remodelación ósea externa (ROE). Estos cambios no son exclusivos de la infancia y pueden darse también en otras circunstancias, principalmente de tipo traumático. Así por ejemplo, Lanyon et al. observaron en ovejas adultas que al extirparles el cúbito, el radio cambiaba de forma y se engrosaba en la zona próxima al lugar donde antes estaba el cúbito, para compensar en cierta forma su ausencia. 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. También se adapta 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 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:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

2.5.1. 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:

1. Reducción del diámetro de la metáfisis. Durante el crecimiento de algunos huesos, por osificación de la línea epifisaria, es necesario reducir simultáneamente el diámetro del hueso que queda detrás, para crear la diáfisis (ver figura 2.7a)
2. Aumento del diámetro de la diáfisis que acompaña al crecimiento de los huesos largos. Ello ocurre por formación en el periostio y reabsorción en el endostio (ver figura 2.7b)
3. Modificación de la curvatura de la diáfisis, que también es necesaria durante el crecimiento de huesos largos (ver figura 2.7c)
4. 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. No sólo es necesaria la formación ósea en las líneas de sutura, para ir cerrando las fontanelas, sino también en la superficie exterior, acompañada de reabsorción en la superficie interior para modificar la curvatura de la placa ósea.

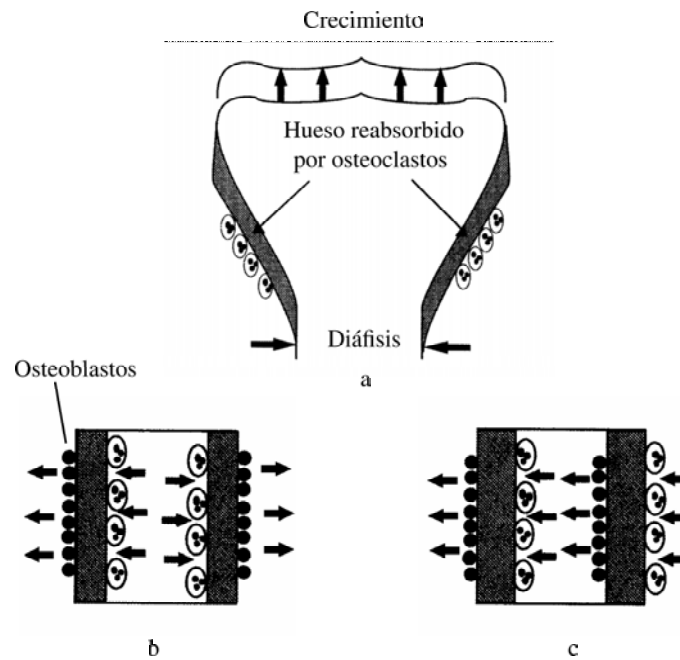


Figura 2.7: Ejemplos de ROE: (a) Reducción del diámetro de la metáfisis. (b) Aumento del diámetro de la diáfisis. (c) Modificación de la curvatura de la diáfisis. Tomada de Martin et al.

2.5.2. 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, 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.

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), que incluye unos 10 osteoclastos y varios cientos de osteoblastos cuando la BMU alcanza el período de madurez. En la figura 2.7 se observa una micrografía de una BMU de hueso trabecular. Estas BMUs actúan siempre sobre la superficie de la matriz ósea como se puede apreciar en el esquema de la figura 2.8. 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 2.9 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 2.10 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), 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 2.11).

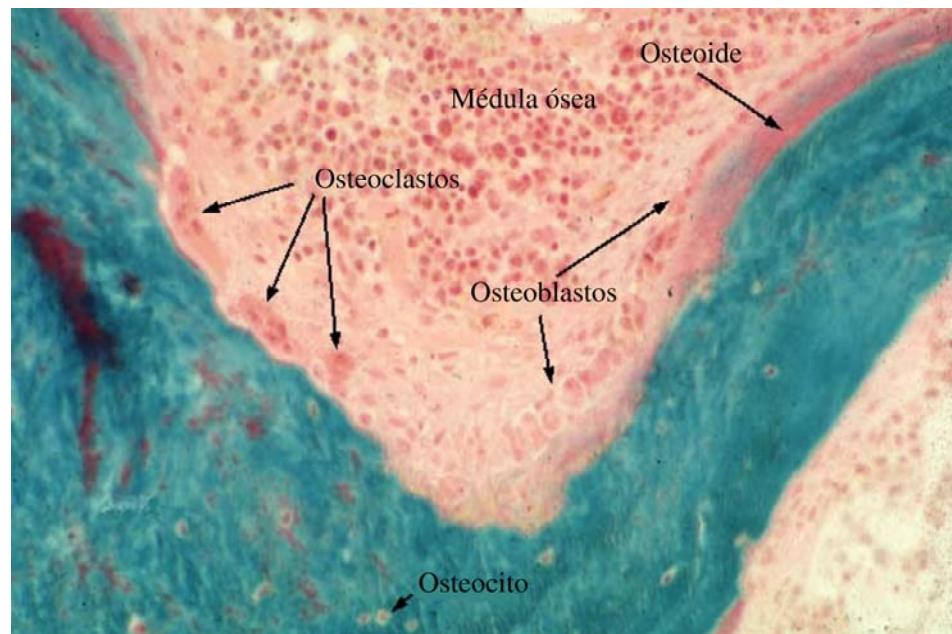


Figura 2.8: Micrografía de una BMU de hueso trabecular.

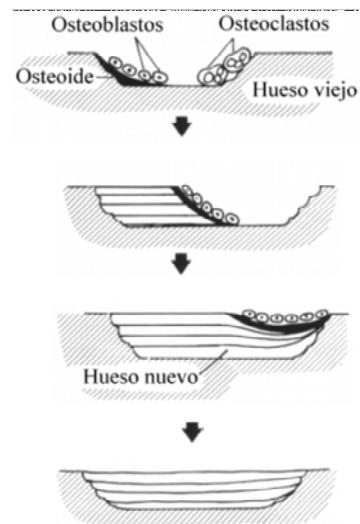


Figura 2.9: BMUs de hueso esponjoso.

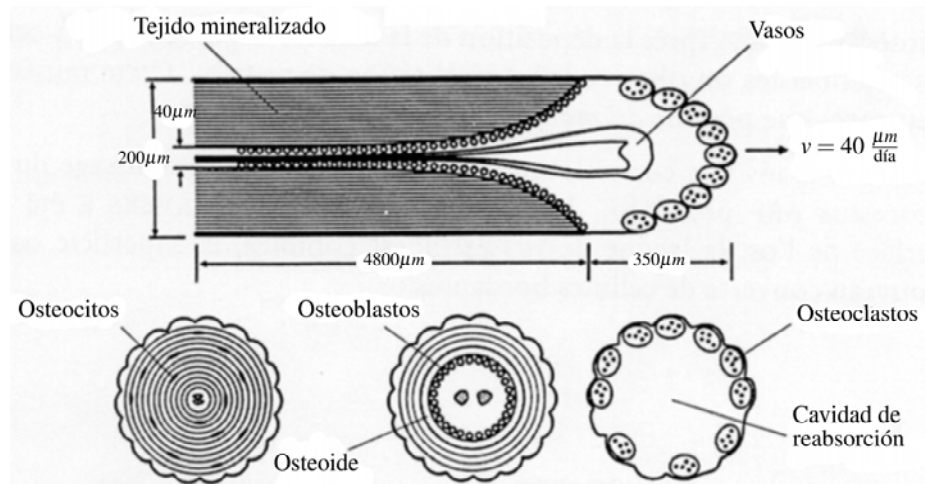


Figura 2.10: Esquema de una BMU de hueso cortical. Se observa en varias secciones la formación del canal de Havers.

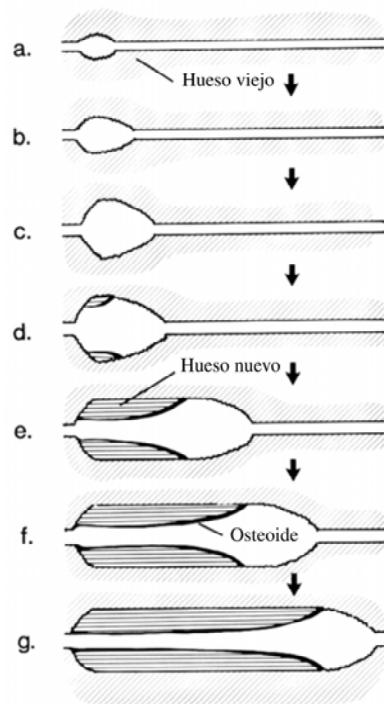


Figura 2.11: Esquema de la progresión de una BMU de hueso cortical.

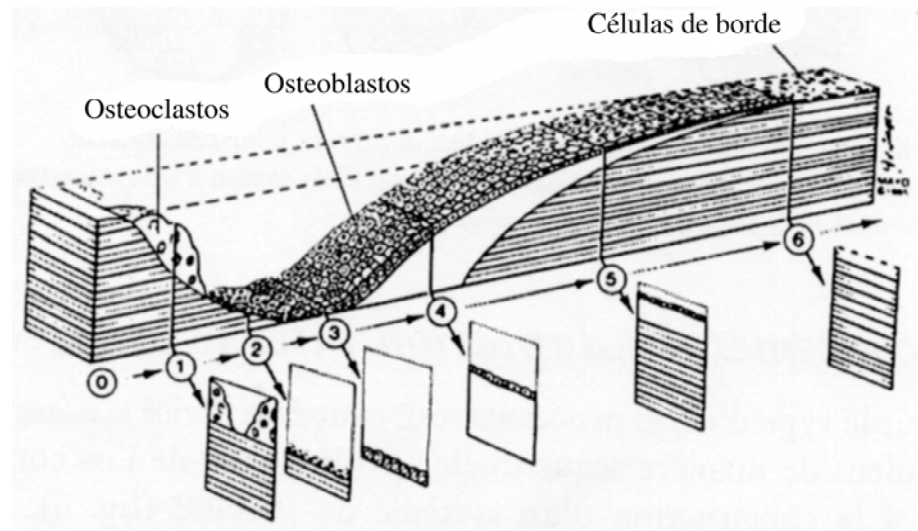


Figura 2.12: Fases de la actividad de una BMU de hueso trabecular: (0) Activación, (1) Reabsorción, (2) Inversión, (3) Comienzo de la formación, (4) Formación de osteoide, (5) Mineralización, (6) Fin de la adaptación.

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, 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 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. Hay que recordar que 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. 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. 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. Así, lo comprueban Villanueva y Frost en costillas humanas (ver figura 2.12). Estos autores observan la buena correlación que existe entre la velocidad de activación de BMUs y la velocidad de formación de hueso. Así mismo, comprueban que entre la actividad de los osteoblastos, medida por la velocidad de deposición de osteoide en una BMU, y la velocidad de formación ósea no existe una relación clara. Por tanto, una situación de formación neta no puede alcanzarse simplemente estimulando la actividad de los osteoblastos, sino que es necesario un aumento apreciable del número de BMUs activas.

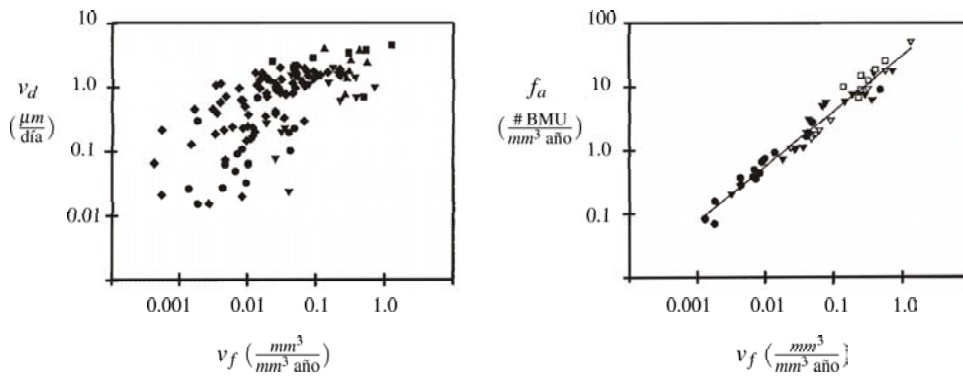


Figura 2.13: Velocidad de deposición de osteoide en una BMU, v_d , y frecuencia de activación, f_a , frente a velocidad de formación neta, v_f

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. Las células de borde cambian su forma aplanada, se encogen ligeramente y aumentan

su espesor, hacia una forma más compacta, dejando de cubrir la superficie ósea para que en ella actúen los osteoclastos.

Los osteoclastos comienzan a reabsorber hueso en el foco de la BMU, formando un hueco, que se denomina laguna de Howship (ver figura 4.15), en el hueso trabecular y un túnel de sección aproximadamente circular en el hueso cortical (ver figuras 4.16 y 4.17). Los osteoclastos avanzan reabsorbiendo el hueso antiguo y haciendo la laguna o el túnel cada vez más grande. ¿A qué velocidad? Con un estudio histomorfométrico se puede medir la distancia entre los extremos de las etiquetas de tetraciclina (ver figura 2.13). Dividiendo esa distancia x por el tiempo transcurrido entre administraciones, TL , se estima la velocidad de avance del frente de mineralización. Si además se supone que la forma de la BMU permanece invariable, dicha velocidad coincide con la de avance de la BMU. Jaworski y Lok midieron esta velocidad de avance en costillas de perro obteniendo $39 \pm 14 \mu m/día$. Como puede observarse en la figura 2.13 el frente de reabsorción tiene forma prácticamente elipsoidal, con un semieje mayor de $300 \mu m$ (en costillas de perro) y un semieje menor (el radio de la osteona) de $100 \mu m$. 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, TR .

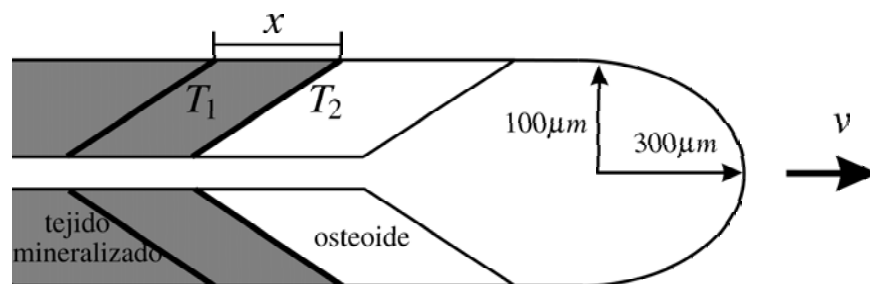


Figura 2.14: Esquema que muestra la forma de medir el avance de la osteona mediante una sección histomorfométrica longitudinal. Se administra tetraciclina dos días separados un período Δt , que producen sendas etiquetas T_1 y T_2 en el tejido mineralizado.

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. Para ello los postosteoclastos son atraídos por los residuos de la osteoclastis (fibras de colágeno, enzimas lisosomales y glicosaminoglicanos) hacia la pared de la cavidad.

Formación ósea

Los osteoblastos aparecen sobre la superficie de la cavidad que dejaron los osteoclastos y comienzan a depositar lamelas de osteoide. El origen de los osteoblastos es diferente al de los osteoclastos. Mientras que estos últimos provienen de células hematopoyéticas, los osteoblastos provienen de células madre mesenquimales, lo que descartaría que los postosteoclastos pudieran diferenciarse en osteoblastos una vez separados del osteoclasto. Los precursores de osteoblastos (preosteoblastos) presentes en la zona de inversión son atraídos por factores quimiotácticos, tales como porciones de colágeno resultantes de la osteoclastis, hacia la superficie de la cavidad. Según Roberts et al., estos preosteoblastos se dividen por mitosis, para mantener su población, y una parte de ellos se diferencian en osteoblastos, siendo necesaria para esta diferenciación un cierto nivel de tensiones según confirman Barou et al.. Tras la diferenciación se vuelven a dividir por mitosis para formar los osteoblastos definitivos, con forma cuboidal, que se adhieren a la superficie de la cavidad. El proceso completo de diferenciación dura unas 60 horas. Si la BMU avanza a una velocidad de unos $40\mu\text{m}/\text{día}$, en esos dos días y medio que dura la diferenciación, el cono de reabsorción de la BMU ha avanzado $100\mu\text{m}$. 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 $100 - 200\mu\text{m}$. Jaworski y Hooper 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 $15\mu\text{m}$ 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 $300 \mu m^2$. Como la BMU avanza a una velocidad de $40 \mu m/\text{día}$ 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 $100 \mu m$ el perímetro es aproximadamente $600 \mu m$ en el que cabrían 40 osteoblastos. Por tanto, para cada BMU es necesario reclutar 120 osteoblastos diarios. Cabe hacerse en este momento la siguiente pregunta: ¿la capa inicial de osteoblastos completa la formación de una sección o es necesario que haya distintas generaciones de osteoblastos que completen el trabajo?. La respuesta no está del todo clara, aunque la segunda opción parece más factible. Frost describe unas suturas en el osteoide depositado en BMUs de hueso cortical y sugiere que éstas pueden deberse a un receso en la deposición de osteoide. Este receso puede obedecer bien a una pausa en la actividad de los osteoblastos o bien a una renovación de los mismos, lo que confirmaría la hipótesis de que son varias las generaciones de osteoblastos que completan la formación, según indica Johnson. Cada generación contribuiría entonces a formar una lamela distinta. Otro hecho que también confirmaría esta hipótesis sería el de los osteoblastos que quedan encerrados en la matriz ósea para diferenciarse en osteocitos. Estos osteocitos serían osteoblastos que dejan de segregar osteoide y son enterrados por el tejido generado por la siguiente generación de osteoblastos. Se apunta a continuación otra posible causa por la que los osteocitos quedan atrapados en la matriz ósea, al menos en hueso cortical. 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.

Mineralización

Unos 10 ó 20 días después de ser depositado el osteoide comienzan a aparecer en él los primeros cristales de hidroxapatita, que desplazan el agua que quedó atrapada entre las fibras de colágeno. La mineralización es muy rápida al principio, lentificándose después conforme el tejido se va saturando de mineral. De acuerdo con esto se suelen distinguir dos fases en el proceso de mineralización: una fase primaria muy rápida, que dura unos pocos días y en la que se alcanza aproximadamente el 70% del contenido máximo de mineral 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 y dura entre unos 6 meses, según Parfitt, y varios años, según Frost.

Fin de la adaptación

Los osteoclastos sufren apoptosis 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. Dentro de la matriz ósea han quedado atrapados algunos osteoblastos, que se diferencian en osteocitos, mientras que otros quedan sobre la superficie ósea cuando dejan de depositar osteoide y se convierten en células de borde. Ambos tipos de células son las encargadas del mantenimiento del nuevo hueso depositado y de comenzar de nuevo el proceso si la situación lo requiere.