

## 2. Fisiopatología del hueso y de la osteoporosis

*Dra. Amanda Páez Talero  
Médica Endocrinóloga, Universidad Nacional de  
Colombia  
Hospital Central de la Policía, Bogotá.*

El riesgo de presentar osteoporosis depende, entre otros factores, del desarrollo esquelético del individuo, del logro de la masa ósea pico y, más tarde en la vida, de la cantidad de hueso perdido. En condiciones normales, un individuo tiene un 80% de su masa esquelética en tejido óseo cortical, y el 20% restante corresponde al hueso trabecular. El hueso cortical consta de endostio en contacto con la cavidad medular, periostio ubicado en la superficie externa del hueso y tejido cortical comprendido entre el endostio y el periostio. A nivel microscópico, se encuentra organizado en bloques estructurales tubulares o sistemas haversianos, formados por capas concéntricas de hueso lamelar alrededor de un vaso sanguíneo. El hueso trabecular está formado por láminas de hueso horizontales y verticales constituyendo una trama. El ordenamiento de estas trabéculas óseas le confiere al armazón óseo mayor rigidez y aumenta marcadamente su resistencia<sup>(16,17)</sup>.

### **Anatomía de la unidad de remodelación**

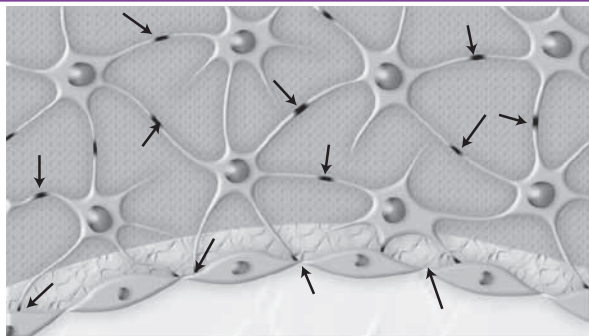
La masa ósea comprende una matriz proteínica compuesta por fibras de colágeno, una fase mineral de calcio, fosfato y carbonato, y unas células óseas: osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, responsables de la actividad metabólica del hueso. La matriz proteínica está compuesta por las fibras colágenas de tipo I, orientadas habitualmente en una dirección preferencial, que constituyen el 90% del total de proteínas en el hueso, y las proteínas no colágenas, glucoproteínas y proteoglicanos, que están presentes en la sustancia fundamental; son compuestos sumamente aniónicos con alta capacidad de unirse a iones y que se considera participan en el proceso de calcificación y en la fijación de cristales de hidroxapatita a las fibras

colágenas. En el hueso adulto, la orientación preferencial de las fibras colágenas alterna de una capa a otra, lo que le otorga una típica estructura laminar, que permite la máxima densidad de colágeno por unidad de volumen de tejido; las láminas pueden ser paralelas entre sí (hueso trabecular y periostio) o concéntricas si se depositan alrededor de un vaso sanguíneo (sistema de Havers). La matriz ósea calcificada no es metabólicamente inerte; se observan osteocitos incluidos en la profundidad del hueso en pequeñas lagunas osteocíticas. Estas células osteogénicas, provenientes de osteoblastos, quedan atrapadas en la matriz ósea que producen y que luego se calcifica, tienen numerosas prolongaciones celulares largas y ricas en microfilamentos que están en contacto con prolongaciones celulares de otros osteocitos, creando uniones “gap”. Estas prolongaciones constituyen una red de canalículos delgados que atraviesan la matriz ósea y que se cree son el sensor del mecanostato que responde al estrés mecánico generado especialmente por la dirección de las deformaciones que produce el uso mecánico habitual en cada región esquelética. Estas deformaciones probablemente son sensibilizadas mediante fenómenos de membrana. El funcionamiento de este sistema se traduce en una modulación local de la modelación y la remodelación ósea, que proporcionan al individuo activo una mayor solidez ósea, y al hipoactivo huesos más deformables ante cargas habituales (**figura 1**).

### **Fisiología de la unidad de remodelación**

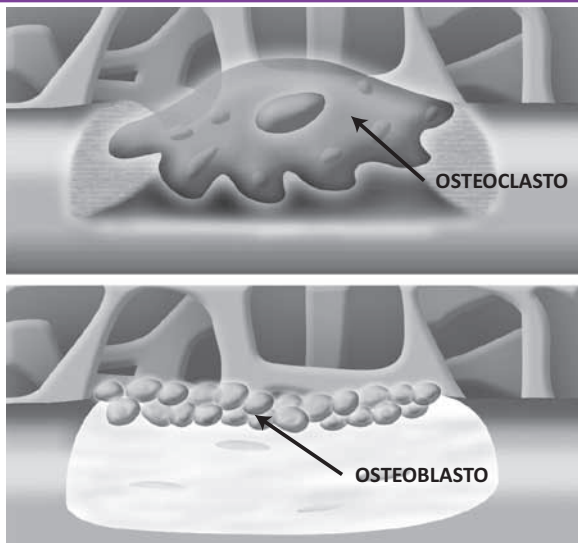
La mayor parte del recambio del tejido óseo se produce en la superficie del hueso, en su interfase con la médula ósea, a través de la actividad celular específica involucrada en el remodelado. Las células participantes son los osteoblastos y los osteoclastos (**figura 2**).

**FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS UNIONES “GAP” DE LOS OSTEOCITOS.**



Nótese (con las flechas) los puntos de unión “gap” y los osteocitos en la profundidad del hueso<sup>(16,20,22)</sup>. Adaptado de Manolagas SC. *Endocrine Reviews*. 2000;21:115-137.

**FIGURA 2. RECAMBIO DEL TEJIDO ÓSEO.**



Adaptado de Fleish H. 1995. *Bone and mineral metabolism*. Pp. 11-30. Parthenon Group (eds).

Los osteoblastos tienen su génesis en una célula madre mesenquimatosa, que da origen a las “unidades de colonias formadoras de fibroblastos” que, estimuladas en un microambiente especial donde participan hormonas, factores de crecimiento y citocinas, se diferencian hacia un osteoblasto, el cual se caracteriza por ser formador de hueso, productor de colágeno tipo I, productor de fosfatasa alcalina, está en contacto con las prolongaciones o canalículos de los osteocitos, y tiene receptores para PTH, estrógenos, vitamina D y citocinas, pero no para calcitonina. Hacia el final de su período secretor, el osteoblasto se convierte en una célula de revestimiento plana o en un osteocito.

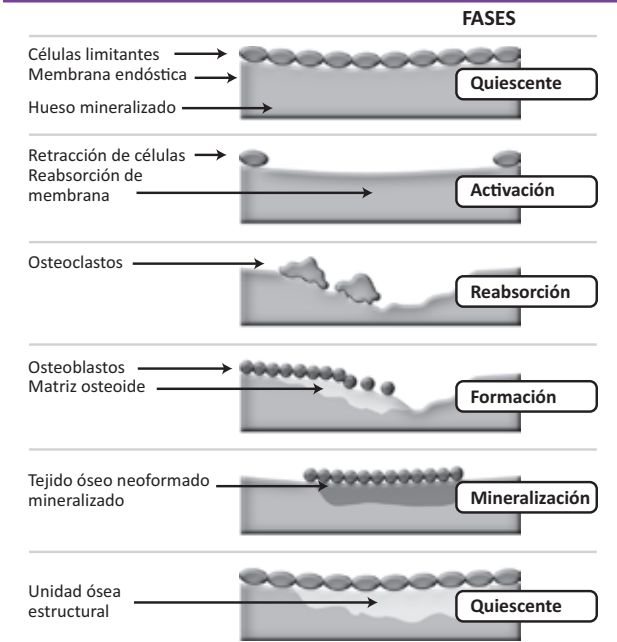
El osteoclasto tiene su origen en una célula hematopoyética precursora, formadora de “colonias de granulocitos y macrófagos”, evoluciona a monocito, posteriormente a macrófago y, finalmente, a osteoclasto. El osteoclasto es una célula gigante multinucleada con un borde ondulado con el que se pone en contacto con la matriz ósea. Sintetiza activamente enzimas lisosómicas, varias metaloproteinasas que disuelven el colágeno, las cuales eliminan la matriz ósea en asocio con una intensa secreción de protones que acidifican y facilitan la disolución de los cristales. Se han identificado en el osteoclasto receptores para calcitonina, vitronectina y citocinas, y está en discusión si tiene receptores para PTH, estrógenos y vitamina D, o si estas hormonas lo estimulan o inhiben a través de citocinas. Recientemente se ha conocido que el osteoclasto sufre apoptosis después de finalizado el ciclo de resorción.

La superficie celular de remodelación está predominantemente ubicada en el hueso trabecular y en menor grado en el endostio cortical y es por esta razón que la osteoporosis afecta principal y más tempranamente al hueso trabecular. El esqueleto adulto se encuentra en un estado dinámico, sometido a degradación y reforma por las acciones coordinadas de osteoclastos y osteoblastos sobre las superficies óseas trabeculares y los sistemas de Havers en el hueso cortical. La remodelación de cada unidad tiene un período finito que está establecido entre tres y cuatro meses, siendo probablemente más prolongado en el hueso cortical<sup>(19,21,22,24)</sup>.

La remodelación de cada unidad es independiente geográfica y cronológicamente, lo que sugiere que la activación secuencial de los fenómenos celulares está controlada por mecanismos locales del microambiente óseo. En el adulto maduro existe una remodelación continua del tejido óseo; los pasos de este proceso en estado de quiescencia, inician con la migración de los osteoclastos hacia una superficie ósea en reposo, probablemente determinada por daño o fatiga; esto se conoce como “fase de activación”, la cual puede ser estimulada por PTH, hormona tiroidea y vitamina D3. Los esteroides gonadales y la calcitonina son inhibidores de esta fase de activación. En la segunda fase, llamada “fase de resorción”, los osteoclastos excavan una cavidad de erosión durante un lapso aproximado de 4 a 12 días; a partir de este momento son remplazados por células mononucleadas encargadas de suavizar la cavidad de resorción. En los siguientes diez días, una capa de proteoglicanos, glicoproteínas y fosfatasas cubre la cavidad. Una vez que la resorción finaliza se inicia la “fase de acoplamiento”; los osteoblastos son atraídos hacia la superficie erosionada y se inicia el proceso de síntesis de la matriz osteoide. En esta fase de formación se produce colágeno y otras proteínas. Unos días después del inicio de esta formación, el osteoide sufre un proceso de mineralización con incorporación de otras proteínas óseas y participación de enzimas como la fosfatasa alcalina, cuya actividad se incrementa durante la fase de mineralización. La osteocalcina, otra de las proteínas óseas producida por los osteoblastos, parece tener una participación importante en la absorción de minerales por la matriz ósea.

La secuencia de activación, resorción, formación y mineralización se ilustra en la **figura 3**. La actividad resortiva es menor y se completa en días, mientras que la formación ósea es mayor y toma varios meses; cualquier pérdida de balance en este proceso puede llevar a osteoporosis<sup>(18,23)</sup>.

**FIGURA 3. SECUENCIA DE ACTIVACIÓN, RESORCIÓN, FORMACIÓN Y MINERALIZACIÓN.**



Adaptado de DeGroot L. 1995. *Endocrinology*. WB Saunders Company. 3ª Ed. Páginas 917-1277

## Regulación de la actividad celular

**Resorción:** muchas hormonas y factores con diferentes mecanismos de acción han mostrado estimular la actividad osteoclástica; la primera señal consiste en la retracción de las células de revestimiento y los osteoclastos insinúan una prolongación en la zona retraída y forman un borde festoneado que inicia la disolución de la matriz ósea expuesta; lo más probable en esta activación es que esté determinada por una señal soluble liberada en las células de revestimiento. Recientemente se ha clarificado el papel del complejo del ligando de RANK (RANKL), RANK y la osteoprotegerina (OPG), como mediadores de la resorción ósea en condiciones normales y patológicas; este RANKL se une a su receptor RANK en diver-

Las células tales como nódulos linfáticos, bazo, timo y en el preosteoclasto e inicia la osteoclastogénesis. La interacción de este ligando no solamente inicia la osteoclastogénesis sino que aumenta la actividad de osteoclastos y prolonga su supervivencia. Este proceso puede ser bloqueado por la unión del RANKL a la OPG, una proteína soluble que se une al RANKL e inhibe la interacción RANKL-RANK y bloquea su acción proosteoclastogénica. La expresión del RANKL es regulada en sus fases de transcripción, traducción y postraducción por niveles hormonales como los de 1-25 dihidroxivitamina D y PTH; por factores de crecimiento y citocinas. Estos factores pueden también activar la osteoclastogénesis y se reconoce en los propios osteoblastos que pueden producir activadores de colonias de macrófagos y su diferenciación hacia osteoclastos. Citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); la prostaglandina E2 e interleucinas 1 y 6 estimulan la formación y actividad osteoclástica. De manera similar, los osteoclastos pueden ser inhibidos por agentes que bloquean la proliferación de sus precursores, a saber: interleucina 18, factor transformador de crecimiento beta1 (TGF-Beta1), OPG y factor inhibidor de la osteoclastogénesis (OCIF); todos estos inhiben la diferenciación y la fusión e inactivan la célula de resorción multinucleada madura. El TGF-Beta1 induce la apoptosis del osteoclasto. Las hormonas sistémicas pueden estimular la actividad osteoclástica, aunque generalmente no actúan directamente; la PTH estimula la diferenciación de los progenitores para que se fusionen y formen osteoclastos, pero no aumenta las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos. Es probable que la activación de osteoclastos la haga a través de las células de revestimiento que son de estirpe osteoblástica. La 1,25, dihidroxivitamina D, al igual que la PTH y la hormona tiroidea son potentes estimuladores de la resorción ósea, estimulan la diferenciación y fusión de los progenitores de osteoclastos y activan los osteoclastos maduros, a la vez que tienen efectos inmunomoduladores que hacen compleja su acción sobre la resorción ósea. La calcitonina es un fuerte inhibidor de la actividad osteoclástica causada por una potente contracción citoplásmica del osteoclasto, provoca la con-

versión de osteoclastos maduros en células mononucleares e inhibe la proliferación de precursores de osteoclastos. Sus efectos son transitorios y se pierden después de una exposición prolongada. La inhibición de la resorción ósea también puede actuar a través de la modulación de osteoclastos y osteoblastos. Los estrógenos, unos de los más potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, han demostrado capacidad para reducir el número de osteoclastos *in vivo*, actuando probablemente a través de inhibición de citocinas como la interleucina 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF). También hay evidencia de su acción en los osteoblastos incrementando la producción de osteoprotegerina (OPG) y del factor transformador de crecimiento beta (TGF-Beta1) que induce apoptosis del osteoclasto<sup>(22,25)</sup>.

**Formación:** los fenómenos celulares involucrados en la fase de formación ósea se inician con la apoptosis del osteoclasto. Probablemente se producen señales quimiotácticas de proliferación y diferenciación de osteoblastos. Estas señales podrían ser mediadas por el TGF-Beta1 liberado del hueso reabsorbido, que en asocio con otros factores locales producidos durante el proceso de resorción, atraen las células con características osteoblásticas. También podrían participar proteínas estructurales como colágeno tipo I, osteocalcina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus iniciales en inglés) y otras, que al unirse producen la atracción de precursores de osteoblastos a los sitios de resorción. La proliferación de productores de osteoblastos en el sitio de remodelación está probablemente aumentada por factores de crecimiento locales como los miembros de la superfamilia de factores transformadores de crecimiento TGF-Beta, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) I y II y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus iniciales en inglés); todos estos factores se encuentran almacenados en la matriz ósea y se liberan con la resorción. El siguiente fenómeno secuencial durante la fase de formación es la diferenciación del precursor del osteoblasto a célula madura. Varios de los factores de crecimiento pueden provocar la aparición de marcadores del fenotipo diferenciado de osteoblasto, como expresión de actividad de



fosfatasa alcalina, síntesis de colágeno tipo I y osteocalcina. Los más estudiados son el IGF I y el BMP-2. La fase final del proceso de formación es la interrupción de la actividad osteoblástica. Existen teorías respecto a que los factores producidos durante la diferenciación osteoblástica reduzcan la actividad celular. Podría ser el factor transformador de crecimiento beta ya que éste es expresado por los osteoblastos a medida que se diferencian. La representación de las acciones de los diferentes mediadores locales se encuentra en la **tabla 1**<sup>(19,25)</sup>.

**TABLA 1.**

Osteoclastos		Osteoblastos
<b>Estimulan</b>	<b>Inhiben</b>	<b>Estimulan</b>
Il - 1 y 6	TGF-beta	TGF -beta
TNF alfa	IFN-gamma	PDGF
Linfotoxinas	IL-18	BMP
CSF	OPG	IGF I y II
Prostaglandinas	OCIF	FGFS
Leucotrienos		

Dos procesos importantes parecen contribuir en el origen de la osteoporosis: una disminución del tejido óseo total relacionada con la edad, y una pérdida ósea acelerada, asociada con la deficiencia de hormonas gonadales.

Después de alcanzar la masa ósea pico, alrededor de los 30 años, ambos sexos pierden hueso a una tasa de 0,5 % por año. En ausencia de hormonas gonadales esta tasa de pérdida aumenta temporalmente hasta diez veces. La disminución relacionada con la edad se ha atribuido a escasez de osteoblastos. El envejecimiento parece afectar directamente la capacidad del organismo para producir esta población celular, y el número de osteoblastos se hace insuficiente para equilibrar la actividad de los osteoclastos.

Otro factor relacionado es la masa ósea pico, que se define como la cantidad mineral ósea alcanzada durante la fase de desarrollo y maduración esquelética.

Existen varios factores que determinan esta masa ósea pico:

*Genéticos:* de tipo racial y familiar. *Nutricionales:* el aporte de calcio y vitamina D a lo largo de la vida tiene una asociación positiva con el logro de la masa ósea pico del individuo. *Ejercicio:* la actividad física diaria se reconoce como un factor protector para el desarrollo de osteoporosis, así como la inmovilización se constituye en claro factor de riesgo. *Factores hormonales:* la demora en la pubertad o la presencia de insuficiencia gonadal primaria o secundaria son factores relacionados negativamente con el logro de la masa ósea pico.

El segundo factor que influye en el riesgo de osteoporosis, después de la edad, es la pérdida de hormonas gonadales, que promueve un aumento de la reabsorción ósea mediado por citocinas y no compensado por un incremento en la formación de hueso. En la mujer postmenopáusica, la pérdida ósea tiene dos fases: una rápida en los primeros cinco años, de alrededor del 3% por año en hueso trabecular; y una lenta posterior, más generalizada, de alrededor del 0,5% por año. El principal mecanismo para la pérdida rápida de hueso es la deficiencia estrogénica que representa el 50% del total de la pérdida ósea en toda la vida de la mujer. Parece ser que la ausencia de hormonas gonadales permite que las células de la médula ósea expresen localmente moléculas de señal activa que favorecen la formación de osteoclastos. Se sugiere que las hormonas gonadales, tanto estrógenos como andrógenos, inhiben la expresión de la interleucina 6 por las células de la médula y que, en ausencia de esta inhibición, los valores aumentados de interleucina 6 pueden promover la osteoclastogénesis. Después de la menopausia, la actividad osteoblástica también aumenta, pero no es suficiente para superar el aumento de la actividad osteoclástica. La fase de pérdida ósea lenta se atribuye a factores relacionados con la edad, como el aumento de la PTH debido a menor reabsorción renal y menor absorción intestinal de calcio; esta última posiblemente debida a déficit de vitamina D, que a su vez puede estar determinada por deficiencia de la enzima alfa 1 hidroxilasa que reduce la formación de 1,25, dihidroxivitamina D a partir de 25 hidroxivitamina D.