

## Patología de la mineralización ósea (I): conceptos preliminares

Paradiñeiro Somoza A, Valero Crespo LM

Centro de Salud de Ausejo-Murillo de Río Leza. La Rioja

El hueso es un tejido con características que lo diferencian del resto de los que componen el organismo: posee una dureza especial, que no tienen ninguna de las otras estructuras. Esta dureza lo hace apto para las funciones que tiene encomendadas:

- Conforman el aspecto de los vertebrados al servir de auténtico andamiaje sobre el que se montan los recubrimientos externos e impedir que organismos de gran tamaño se conviertan en una masa informe de tejidos blandos.

- Protegen los órganos vitales, mucho más blandos y vulnerables (aparato digestivo, respiratorio, cardiovascular...), y dificultan que puedan ser lesionados.

- Constituyen el mayor depósito de minerales del organismo.

- Es el lugar de anclaje de ligamentos, músculos y tendones, y proporciona a éstos un lugar de fijación que pueda hacer eficaz su trabajo.

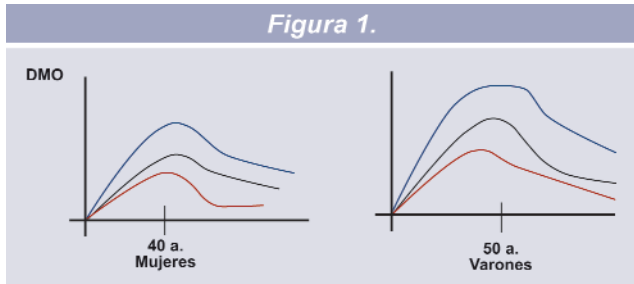
- Los huesos se articulan unos con otros y forman palancas muy eficientes para el desplazamiento. Esto ha permitido a los vertebrados moverse con facilidad en el medio terrestre, donde la fuerza de la gravedad se hace sentir con mucha mayor intensidad que en ambientes acuáticos.

En realidad, el hueso es una variedad de tejido conectivo constituido sobre todo por colágeno tipo I, pero con la peculiaridad de poseer una rigidez que no tiene el resto de los tejidos de conjunción; ésta le viene conferida por la mineralización de sus fibras. Dicha mineralización, como se ha comentado, aumenta su dureza pero disminuye su flexibilidad, lo que hace posible que en el caso de que, las fuerzas que actúan sobre él sobrepasen su resistencia, se produzcan fracturas en

su estructura. La capacidad de un hueso para resistir a la fractura depende de su tamaño (los huesos cortos y de gran anchura resisten mejor un impacto que los largos) y de su densidad (un hueso bien mineralizado es más fuerte que otro que lo esté en menor medida y se romperá con mayor dificultad). En definitiva, del grado de mineralización del hueso depende su densidad y por lo tanto su eficacia biológica. Es lo que se conoce como densidad de masa ósea (DMO).

El recién nacido posee un esqueleto muy flexible con gran parte del mismo formado por estructuras cartilaginosas que permitirán su crecimiento tanto en longitud como en anchura. Paralelamente a este crecimiento, este cartílago se sustituye por tejido óseo con más contenido mineral, hasta alcanzar un máximo alrededor de los treinta años. A este punto de mayor mineralización se le denomina "pico de masa ósea".

Posteriormente hay una fase de mantenimiento que dura hasta los cuarenta años en las mujeres y hasta los cincuenta en los varones. Después de estas edades se produce un declive paulatino de la DMO en los dos sexos, pero de forma mucho más acelerada en las féminas al menos durante los primeros años de esta etapa (**figura 1**). El pico de masa ósea presenta variaciones interindividuales que dependen de la dotación genética de las personas y de la concurrencia o no de noxas durante el desarrollo: déficits alimentarios, sedentarismo, falta de exposición solar, enfermedades intercurrentes... Existen variaciones dependiendo del sexo (mayor en los varones que en las mujeres) y también se observan variaciones interraciales: la masa ósea suele ser más elevada en las poblaciones africanas que en las europeas y asiáticas.



## HISTOLOGÍA ÓSEA

La observación a simple vista del aspecto que presentan los diferentes huesos que componen el esqueleto humano permite distinguir tres tipos: huesos planos, de aspecto laminar, como los de la escápula o los que forman la bóveda craneal; otros de forma poliédrica, que pueden adoptar aspecto de huesos cortos, como las vértebras y los huesos del carpo y del tarso; y huesos largos, como las costillas, los de las extremidades y los metacarpianos y metatarsianos.

Si realizamos un corte de estos huesos, podemos apreciar unas zonas de aspecto denso (hueso denso o compacto), que constituyen la cortical de todos ellos y la totalidad de las diáfisis de los huesos largos, y un hueso poroso formado por láminas óseas entrecruzadas (trabéculas), que forman un enrejado en el interior del cual se sitúa la médula ósea roja, dotada de funciones hematopoyéticas. Este tipo de hueso se denomina esponjoso o trabecular y se sitúa en el interior de los huesos cortos y en las epífisis de los largos (**figura 2**).

La observación del corte de un hueso permite distinguir: una membrana de recubrimiento externo conocida como periostio, por la que discurren los nervios y vasos sanguíneos; una zona inmediatamente inferior a ésta, fuertemente mineralizada, que constituye el tejido óseo propiamente dicho; una membrana interna que tapiza la cavidad medular en las diáfisis de los huesos largos y las trabéculas del hueso esponjoso (endoostio); y una médula que rellena las cavidades interiores tanto en el hueso esponjoso como en el canal medular del hueso compacto.

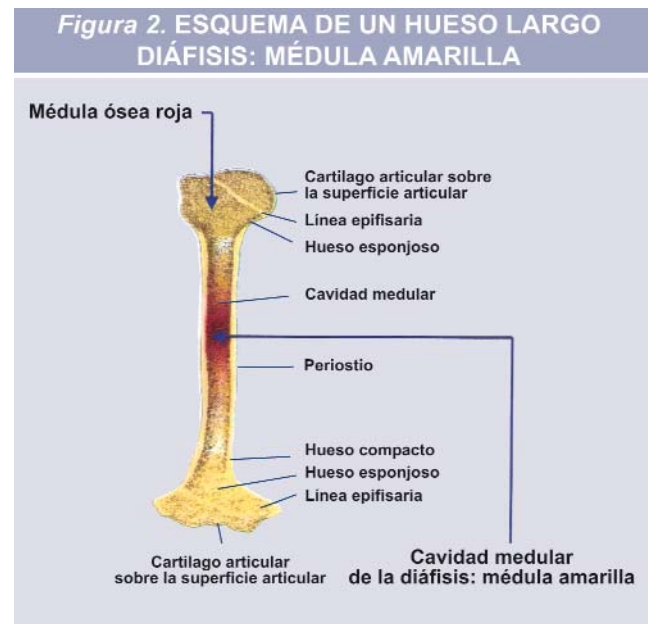
Durante la infancia prácticamente toda la médula

ósea es roja y tiene como misión la producción de células sanguíneas; pero en el adulto ésta se limita al hueso esponjoso. La médula de la cavidad del hueso compacto es progresivamente sustituida por tejido adiposo (médula ósea amarilla).

La vascularización tanto arterial como venosa, al igual que la inervación, discurre por el periostio y penetra en el interior del hueso a través de unos canales horadados en el mismo, que discurren de forma perpendicular a la superficie conectando los vasos y nervios del periostio con los del endostio (canales de Volkman); en el interior del hueso compacto emiten ramificaciones que discurren de forma longitudinal a la superficie denominados conductos de Havers. De esta forma se constituye una red tridimensional de túneles interconectados entre sí que permiten conectar las redes vasculonerviosas del interior y del exterior del hueso.

Los conductos de Havers con su contenido interno están rodeados de una serie de laminillas de tejido colágeno mineralizado, dispuesto en forma de círculos concéntricos, entre las que se dispone un grupo de células conocidas como osteocitos.

El conjunto formado por un conducto de Havers, las láminas óseas que lo rodean y las células contenidas entre



ellas, recibe el nombre de osteona y constituye la unidad histológica básica del hueso compacto (*figuras 3 y 4*).

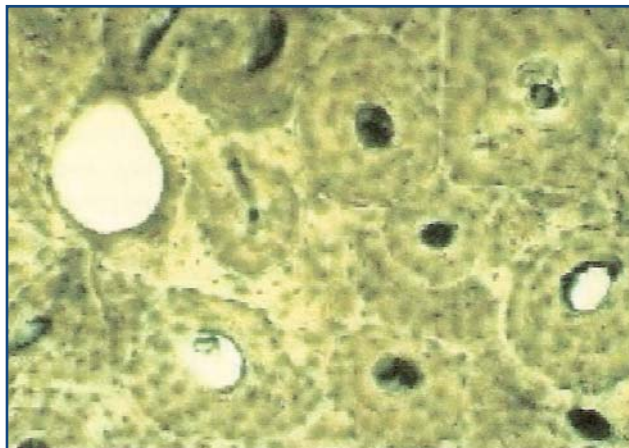
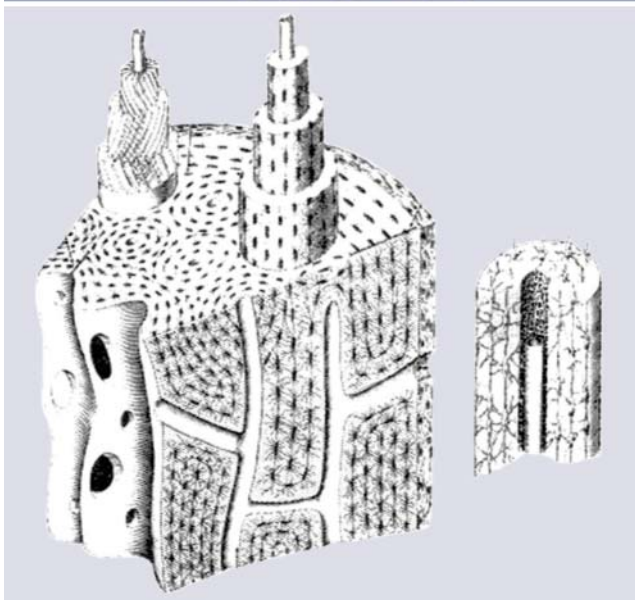
La estructura del hueso esponjoso no es tan regular como la del compacto. Aquí no es posible observar osteonas: cada trabécula es una unidad en sí misma, con su propio sistema de irrigación y de inervación, sin que se puedan distinguir de forma clara laminillas óseas.

El tejido óseo propiamente dicho está constituido por una matriz proteica cuyo componente fundamental son fibras de colágeno tipo I, conocidas en el lenguaje histológico con el nombre de tejido osteoide. En el hueso maduro se encuentran parcialmente calcificadas.

Muchas son las sales incluidas en el hueso, pero la mayor parte de su contenido mineral es una variedad de fosfato de calcio, conocido como hidroxapatita, que tiene la propiedad de cristalizarse y adherirse a la superficie de las fibras de colágeno. La composición de la hidroxapatita está representada por la fórmula química  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ .

Anteriormente se ha hecho alusión a la rigidez del hueso, pero ésta no es total: conserva una cierta flexibilidad conferida por las fibras colágenas; el componente

**Figura 3. RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL DE LA ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL HUESO COMPACTO**



**Figura 4. Imagen de hueso compacto vista con el microscopio óptico: osteonas con los conductos de Havers en su parte central. Entre las láminas se distinguen los núcleos de los osteocitos**

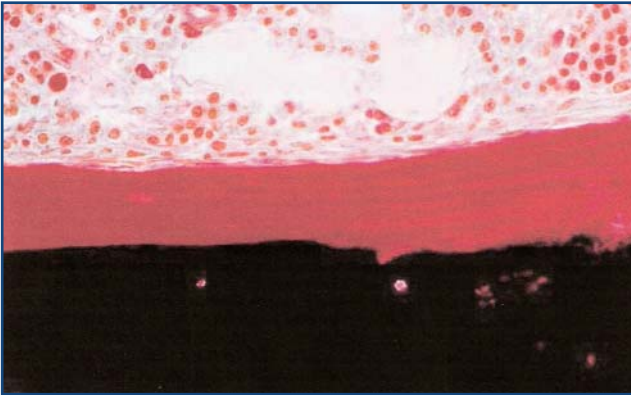
mineral le proporciona su dureza. Una flexibilidad excesiva favorece la fractura debido a la falta de resistencia, como se puede comprobar en las enfermedades osteopenizantes, pero una excesiva mineralización aumenta su fragilidad debido a la pérdida de las propiedades elásticas que son capaces de absorber las fuerzas que actúan sobre él. Esta situación se conoce con el nombre de osteopetrosis. Un punto ideal, en el que el hueso presenta un menor riesgo de fracturarse, se sitúa alrededor de un 60% de mineralización.

Tanto la estructura como la composición del tejido óseo son producto del metabolismo celular. De los muchos tipos de células que podemos encontrar, hay tres que son específicas suyas:

### OSTEOBLASTOS

Son células derivadas de la estirpe de los fibroblastos. Se sitúan en las superficies interna y externa del hueso y son las responsables de la síntesis de la matriz colágena (tejido osteoide) y de su posterior calcificación.

Estas funciones son desarrolladas mediante un proceso bioquímico muy complejo en el que intervienen numerosas sustancias y procesos enzimáticos no bien conocidos en la actualidad. Desde el punto de vista del



**Figura 5. Mineralización de un hueso: los osteoblastos segregan la matriz colágena, teñida en rojo en la preparación y sobre esta se van depositando cristales de hidroxapatita (zona teñida de negro). Dentro de la zona osificada quedan incluidos algunos osteoblastos que se transformarán en osteocitos. (Tomado de II Congreso Virtual Hispanoamericano de A. Patológica)**

médico clínico la enzima más interesante de las implicadas en la actividad osteoblástica es la fosfatasa alcalina, especialmente la isoenzima ósea, debido a la importancia que tiene para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de muchos procesos (*figura 5*).

## OSTEOCITOS

Los osteocitos son osteoblastos maduros y diferenciados que han quedado incluidos en el interior de la matriz durante el proceso de formación del hueso. Su actividad metabólica es menor que la de los osteoblastos, aunque no nula. Se les atribuye cierta capacidad de síntesis de colágeno y mineralización. Algunos autores postulan que en determinadas circunstancias pueden tener también una pequeña actividad osteoclástica.

Emiten una serie de finas prolongaciones citoplasmáticas similares a las dendritas de las neuronas, que contactan unas con otras para formar una auténtica red de comunicaciones a través del tejido óseo y permitir la difusión de agua, electrolitos y sustancias hormonales, que de otra forma no podrían penetrar en el interior del mismo debido a la impermeabilidad del material fosfocálcico. Estas prolongaciones se introducen en el hueso a través de canaliculos conocidos como conductos calcóforos.

Además se comportan como auténticos sensores que tienen como misión detectar la degeneración del tejido óseo viejo y las microfracturas que se producen en él, para que de esta forma se produzca la reabsorción del hueso dañado y su sustitución por tejido nuevo. Este proceso se conoce como remodelado óseo (*figura 6*).

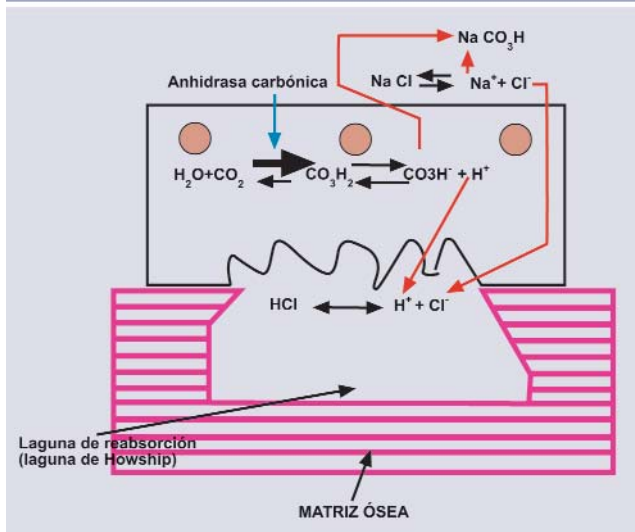
## OSTEOCLASTOS

Son células multinucleadas que derivan de progenitores hematopoyéticos. Su misión consiste en reabsorber el hueso dañado y su matriz colágena para que pueda ser sustituido por hueso de nueva formación. Son auténticos macrófagos del tejido óseo.



**Figura 6. Imagen de un osteocito teñido de azul oscuro: se aprecian las finas prolongaciones que se extienden por los canales calcóforos. (Tomado de Sergio Serrano: II Congreso Virtual Hispanoamericano de A. Patológica)**

Figura 7. ESQUEMA DE UN OSTEOCLASTO EN ACTIVIDAD



En su actividad tienen una importancia fundamental la fosfatasa ácida, en concreto la isoenzima ósea denominada fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), y la anhidrasa carbónica, que acelera la producción de ácido clorhídrico responsable de la disolución de las sales cálcicas (figura 7).

## METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

De las múltiples sales minerales almacenadas en el hueso, las más abundantes son los compuestos calcio y fósforo (hidroxiapatita); por eso, hablar de la fisiopatología de la mineralización ósea equivale a hablar del metabolismo del calcio y del fósforo.

## CALCIO

Es el catión más abundante del organismo. Sus funciones son múltiples y revisten gran importancia: es imprescindible para la contracción muscular, incluido el miocardio; desarrolla un papel importante en los procesos de coagulación sanguínea y forma parte de numerosos procesos enzimáticos. Para el correcto funcionamiento de múltiples sistemas se requiere una concentración contenida entre límites muy estrechos

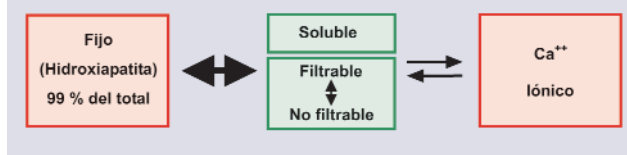
(8,5-10,5 mg/dl). Más importante todavía es la concentración de la fracción ionizada: con mínimas variaciones de la misma se pueden producir trastornos funcionales. Para conseguir un ajuste tan preciso, es necesaria la existencia de una homeostasis extremadamente sensible.

Se absorbe en el intestino delgado y es eliminado del torrente sanguíneo en una pequeña proporción a través de las secreciones digestivas hacia las heces junto con la fracción no absorbida del calcio de la dieta. La mayor parte es depurado por el riñón mediante filtrado glomerular y posteriormente reabsorbido en un 90% en el túbulo contorneado proximal de forma espontánea por la actividad de las células de este conducto; el resto no absorbido en el túbulo proximal puede ser recuperado en el túbulo contorneado distal en diferente proporción, en función de la actividad de sustancias hormonales.

Desde un punto de vista didáctico podemos considerar que el calcio del organismo está distribuido en tres compartimentos; el elemento puede desplazarse de uno a otro en función de las necesidades (figura 8):

- Calcio fijo o insoluble, depositado en el hueso en forma de hidroxiapatita. Su recambio se produce lentamente por la actividad celular de los osteoblastos y de los osteoclastos.
- Calcio soluble: sales minerales disueltas en el líquido intersticial y en el plasma. Una parte se encuentra unida a proteínas (fracción no filtrable) y otra (fracción filtrable) está directamente disuelta en el medio acuoso.
- Calcio ionizado: es el biológicamente activo y se encuentra en equilibrio dinámico con el calcio soluble.

Figura 8. RELACIONES ENTRE LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS ORGÁNICOS, ENTRE LOS CUALES SE DISTRIBUYE EL CA DEL ORGANISMO



## FÓSFORO

La mayor parte del fósforo orgánico se encuentra en el hueso unido al calcio; casi todo lo demás forma parte de las estructuras celulares: fosfolípidos de la membrana, ácidos nucleicos, nucleótidos (AMP, ADP, ATP)... Una pequeña fracción se encuentra en el plasma y en los líquidos intersticiales.

Al igual que el calcio, se absorbe en el intestino delgado y de la misma forma que éste es eliminado por las heces en una pequeña proporción y la mayor parte por filtración glomerular; después se reabsorbe en gran medida en el túbulo contorneado proximal.

La homeostasis de fósforo y calcio constituye un fenómeno complejo, no bien conocido en la actualidad, en el que intervienen múltiples órganos, sustancias hormonales, vitaminas y sistemas enzimáticos; de entre todos ellos es de destacar la acción de tres sustancias que resultan claves en este proceso: dos son hipercalcemiantes (la parathormona y la vitamina D), y una hipocalcemiante (la calcitonina).

### PARATHORMONA, HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

Es un polipéptido de 84 aminoácidos segregado por las glándulas paratiroides ante el descenso del calcio sérico y en menor medida por el descenso del magnesio o el incremento del fosfato.

Su acción es hipercalcemiante y consigue este efecto actuando sobre el riñón al incrementar la reabsorción de calcio y magnesio y disminuir por lo tanto la calciuria. Reduce la reabsorción de fosfatos en el túbulo contorneado proximal, aumenta su excreción y promueve la hidroxilación de la vitamina D para formar su metabolito más activo (1-25 dihidroxicolecalciferol).

En el hueso incrementa la actividad de los osteoclastos y produce la reabsorción del calcio óseo y su difusión hacia el plasma sanguíneo.

También actúa sobre el intestino para aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo, aunque se cree que este efecto no es una acción directa sino mediada por la activación de la vitamina D.

## VITAMINA D

Forma parte del grupo de las vitaminas liposolubles y tiene una estructura química esteroidea. De manera similar a colesterol, glucocorticoides, mineralcorticoides y hormonas sexuales, el núcleo del que deriva es el ciclopentanoperhidrofenantreno.

Dado que vitamina es toda sustancia química que debe ser ingerida en pequeñas proporciones con la alimentación para que puedan desarrollarse adecuadamente los procesos metabólicos, y que hormona es una sustancia sintetizada por tejidos especializados, ubicados de forma dispersa o agrupados en glándulas de secreción interna, muchos autores consideran que la vitamina D es realmente una hormona: si bien sus precursores se ingieren con los alimentos, sus formas activas se sintetizan en el organismo.

En honor a la verdad, hay que decir que estos matices pueden ser considerados una auténtica discusión bizantina. Quizá durante el paleolítico la vía de la síntesis cutánea fuese la más importante; en la actualidad, ya que el ser humano ha colonizado latitudes alejadas de la zona tropical (tanto septentrionales como australes) con pocas horas de irradiación solar, usa ropas de abrigo y trabaja durante largas jornadas en el interior de edificios, es más que seguro que la vía digestiva ocupa un lugar preeminente. Por eso, cuando este aporte es escaso, cosa que ocurre con mucha frecuencia, se producen deficiencias de esta sustancia.

La vitamina D penetra a través de la alimentación en forma de dos productos diferentes: colecalciferol o vitamina D3, que se encuentra en los productos de origen animal, y ergocalciferol o vitamina D2, procedente de los alimentos vegetales.

La síntesis cutánea comienza con un precursor del colesterol (el 7-dehidrocolesterol) que mediante la irradiación cutánea se transforma en vitamina D3. Ésta es una sustancia inactiva desde el punto de vista biológico, que es captada por el hígado y transformada en 25-hidroxicolecalciferol, conocido también con el nombre farmacológico de calcidiol. En un nuevo paso, el

25-hidroxicolecalciferol es nuevamente hidroxilado en el riñón y se sintetiza el 1-25-dihidroxicolecalciferol, denominado también calcitriol, que es la sustancia biológicamente más activa, aproximadamente unas cien veces más que el calcidiol.

La vitamina D y sus metabolitos son eliminados por la bilis y están sometidos a un mecanismo de circulación enterohepática.

Biológicamente las diferentes acciones pueden resumirse en:

- Sobre el intestino actúa promoviendo la absorción del calcio y el fósforo.
- En el riñón incrementa la reabsorción de calcio (efecto agonista con la PTH) y también de fósforo (efecto antagonista de la PTH).
- Sobre el hueso tiene una acción dual: actúa sobre los osteoclastos para promover la reabsorción de calcio y ayudar a incrementar la calcemia; cuando ésta se encuentra en niveles normales activa los osteoblastos y colabora a la calcificación del hueso recién formado a través de la síntesis de osteocalcina.

## CALCITONINA

Es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos sintetizada en la glándula tiroides por las células parafoliculares. Su efecto es sobre todo hipocalcemiante, pues actúa en el hueso a través de la disminución de la actividad osteoclástica (efecto antirreabsortivo) y promueve débilmente la actividad de los osteoblastos. También actúa en el riñón aumentando la excreción de calcio y fósforo.

Su papel en condiciones fisiológicas no es bien conocido: probablemente tenga una actividad de cierta importancia durante la etapa infantil y juvenil, pero parece tener poca relevancia en el adulto, como lo demuestra el hecho de que en las personas sometidas a tiroidectomía no es necesario suplementar esta hormona y puede prescindirse de ella sin que se produzcan trastornos importantes. Quizá tenga una acción secundaria dentro del metabolismo del

calcio y se limite a proteger al organismo en caso de sobrecarga de este mineral.

Otras hormonas implicadas en la mineralización del hueso son andrógenos, estrógenos, tiroxina y glucocorticoides.

## ACCIONES HORMONALES

Los sistemas hormonales que regulan el metabolismo fosfocálcico en el medio interno son conocidos desde hace tiempo y poco a poco se han ido caracterizando químicamente los productos implicados. La mayoría ya ha sido objeto de síntesis y están disponibles para poder ser usados como fármacos. Sin embargo, lo que permanece aún en la oscuridad son los mecanismos celulares íntimos de los cuales se valen las hormonas para realizar sus acciones; casi nada se conoce todavía de los "segundos mensajeros".

Poco a poco se van descubriendo nuevos mediadores y nuevos mecanismos que modulan las acciones de las células y coordinan su actividad. De entre ellos, uno de los que está demostrando ser más importante es el conocido como sistema RANK/RANK-I/osteoprotegerina:

- RANK (Receptor Activador del factor Nuclear Kappa-B). Se trata de un receptor de membrana expresado por los osteoclastos. Su estimulación promueve la maduración y activación de estas células y pone en marcha el proceso de reabsorción ósea.

- RANK-L (Ligando del RANK). Es otra proteína de membrana, en este caso situada en la superficie de los osteoblastos. Su síntesis es promovida por numerosos mediadores con acción osteolítica, entre ellos la PTH. Su acoplamiento con el receptor RANK provoca la activación de éste y la puesta en marcha de la actividad osteoclástica.

- La unión del RANK-L al RANK precisa de contacto físico entre osteoblastos y osteoclastos, puesto que, como ya se ha dicho, se trata de proteínas unidas a la membrana de estas células. El descubrimiento de este mecanismo ha puesto en evidencia que los osteoblastos

no sólo son las células osteoformadoras, sino que en última instancia son los reguladores de la actividad de los osteoclastos y los que ponen en marcha la reabsorción ósea.

- Osteoprotegerina. Polipéptido segregado por los osteoblastos con capacidad para unirse al RANK-L y bloquear su unión con el RANK. Se trata de una molécula señuelo que impide la activación de los osteoclastos por el RANK-L. Su síntesis y secreción se ve favorecida por los estrógenos. Esto puede explicar el efecto protector sobre la masa ósea que tienen estas hormonas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Osteoporosis. 2003; vol 26:supl 3.
2. Castelo-Branco C et al. Osteoporosis y menopausia. Ed. Médica Panamericana 2004.
3. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Mosby-Doyma 1995.
4. Ficha Técnica de Alendronato.
5. Ficha Técnica de Calcitonina.
6. Ficha Técnica de Complejo Oseína-Hidroxiapatita.
7. Ficha Técnica de Raloxifeno.
8. Ficha Técnica de Ranelato de Estroncio.
9. Ficha Técnica de Risedronato.
10. Ficha Técnica de Teriparatida.
11. Ficha Técnica de Tibolona.
12. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. Osteodistrofia Renal.
13. Holgado Pérez S. Osteomalacia. Siete Días Médicos 2005; nº 645 (30 de septiembre-6 de octubre).
14. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Ed. Médica Panamericana 2004.
15. Nolla y Rozadilla. Atlas de osteoporosis. Euromedice 2004.
16. Palacios S. Guía de actuación con el Raloxifeno. Health & Research Consulting 2001.
17. Rodríguez Merchán et al. Fracturas osteoporóticas. Prevención y tratamiento. Ed. Médica Panamericana 2003.
18. Sociedad Navarra de Medicina Familiar y Atención Primaria. Documento para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria.