

Biología de los huesos y las articulaciones

John C. Clohisy, MD; Dieter M. Lindskog, MD; Yousef Abu-Amer, PhD

I. Huesos

A. Aspectos generales

1. Funciones de los huesos.
 - a. Aportan soporte mecánico.
 - b. Regulan la homeostasis de los minerales.
 - c. Albergan los componentes de la médula ósea.
2. Tipos de huesos: largos, cortos y planos.
3. Formación de los huesos.
 - a. Los huesos largos se forman por osificación endocondral, es decir, formación de hueso a partir de un modelo de cartílago.
 - b. Los huesos planos se forman por osificación intramembranosa, que es la formación de hueso por condensaciones dispersas en el tejido mesenquimatoso.

B. Anatomía

1. En los huesos largos se distinguen tres zonas anatómicas: la diáfisis, la metáfisis y la epífisis (**Figura 1**).
 - a. **Diáfisis:** Corresponde al eje de los huesos largos y consiste en un tubo de hueso cortical grueso que rodea un canal central de hueso trabecular que se llama canal intramedular.
 - La cara interna del hueso cortical es el endostio.
 - La cara externa se llama periostio. Está recubierta por la membrana perióstica, compuesta por una capa externa de tejido conjun-

tivo fibroso y una capa interna de células progenitoras osteógenas indiferenciadas.

- b. **Metáfisis:** Es la zona de transición entre la epífisis y la diáfisis; está compuesta por hueso trabecular flojo rodeado por una delgada capa de hueso cortical.
 - c. **Epífisis:** Es la parte final del hueso que forma la articulación.
 - La placa de crecimiento (fisis) es la zona de separación entre la epífisis y la metáfisis.
 - La epífisis está compuesta por hueso trabecular flojo rodeado por una delgada capa de hueso cortical.
 - La parte articular de los huesos tiene una zona subcondral especializada alrededor del cartílago articular.
2. Huesos planos.
 - a. Son ejemplos de huesos planos la pelvis, la escápula, el cráneo y la mandíbula.
 - b. La composición de este tipo de huesos varía desde los puramente corticales hasta los corticales con una zona interna de hueso trabecular.
 3. Anatomía neurovascular de los huesos.
 - a. **Inervación:** Los nervios que inervan el hueso proceden del periostio y entran en su interior acompañando a los vasos sanguíneos. Los nervios están localizados en los canales de Havers y de Volkmann (**Figura 2**).
 - b. **Aporte sanguíneo.**
 - Las arterias nutricias pasan a través de la cortical de la diáfisis para alcanzar el canal intramedular. Estos vasos aportan sangre a los dos tercios internos del hueso cortical y son los que pueden lesionarse en los enclavamientos intramedulares.
 - El tercio externo del hueso cortical está irrigado por los vasos del periostio, que se lesionan al desperiostizarlo en las intervenciones.

El Dr. Clohisy o alguno de sus familiares inmediatos han recibido regalías por consultoría o son empleados de Biomet y Pivot Medical; y han recibido regalías para investigación o institucionales de Wright Medical Technology y Zimmer. El Dr. Lindskog o alguno de sus familiares inmediatos han recibido regalías por consultoría o son empleados de Merck. Ni el Dr. Abu-Amer ni ninguno de sus familiares inmediatos han recibido regalías ni tienen acciones u opciones sobre acciones de ninguna compañía ni institución relacionadas directa o indirectamente con el tema de este capítulo.

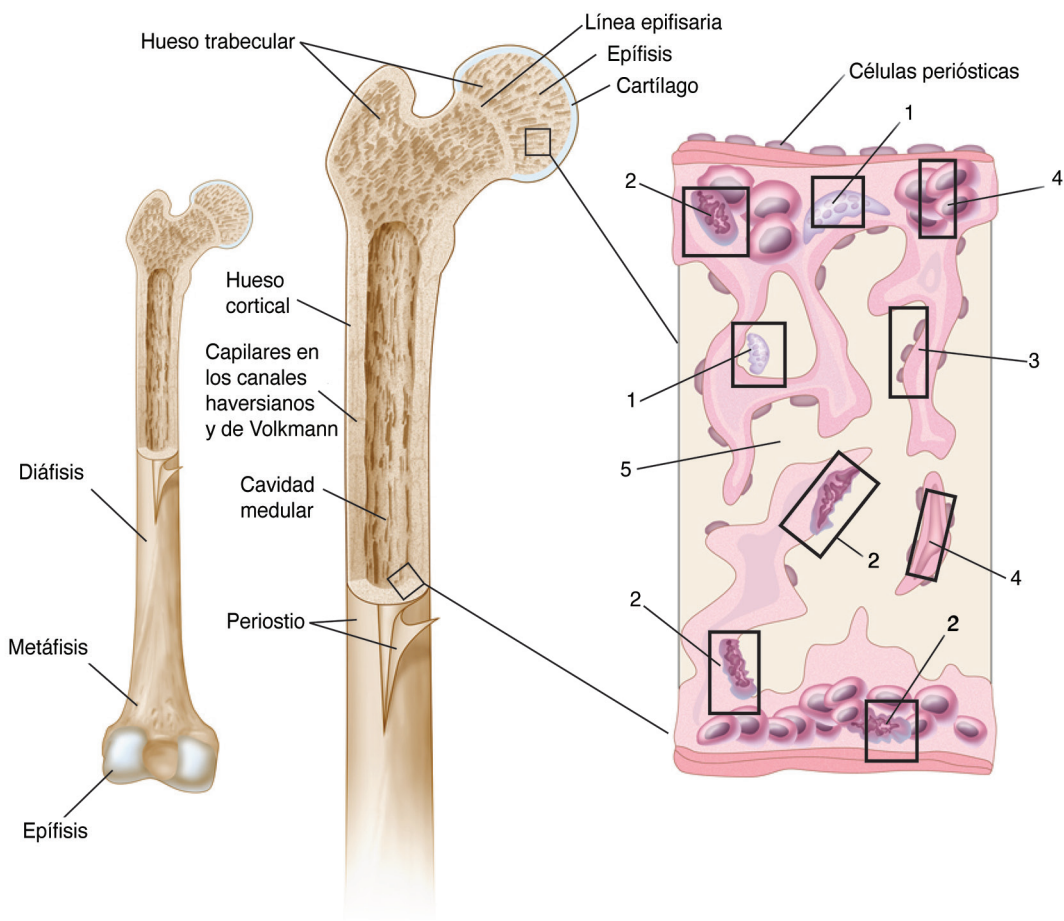


Figura 1 Ilustraciones en las que se representan los tipos de hueso, cortical y trabecular, con sus diferentes estructuras y componentes celulares. 1: osteoclastos; 2: osteoblastos; 3: células de revestimiento; 4: osteocitos; 5: espacio medular. (Adaptada con la debida autorización de Hayes WC: Biomechanics of cortical and trabecular bone: Implications for assessment of fracture risk, en Basic Orthopaedic Biomechanics. New York, NY, Raven Press, 1991, pp 93-142 y de Bostrom MPG, Boskey A, Kaufma JK, Einhorn TA: Form and function of bone, en Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, eds: *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, ed 2. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000, pp 320-369.)

C. Estructura

1. Macroscópica.

- a. **Hueso cortical:** Denso y compacto con baja porosidad y sin espacios macroscópicos.
 - El hueso cortical es la zona de carga en la parte de la diáfisis.
 - En la metáfisis y en la epífisis, el hueso cortical envuelve el hueso trabecular y soporta sólo parcialmente la carga, cuya mayor parte en estas zonas recae sobre el hueso trabecular.
- b. **Hueso trabecular:** Está compuesto por una red floja de estructuras óseas (espículas y placas), cuyo grosor máximo es de unos 200 µm.
 - El hueso trabecular es poroso; su porosidad macroscópica es del 30% al 90%.

En su interior está contenida la médula ósea.

- La porosidad macroscópica aumenta en la osteoporosis por el adelgazamiento de las estructuras trabeculares.

2. Microscópica.

- a. El hueso esponjoso se caracteriza por disposición aleatoria de las fibras de colágeno y de los elementos minerales.
- b. El hueso laminar es hueso secundario procedente del esponjoso transformado en tejido óseo organizado.
- c. Las lagunas óseas son espacios elipsoidales en el hueso ocupados por los osteocitos. Pequeños canales llamados canaliculos unen las lagunas entre sí y contienen las ramificaciones de los osteocitos que los conectan unos con los otros.

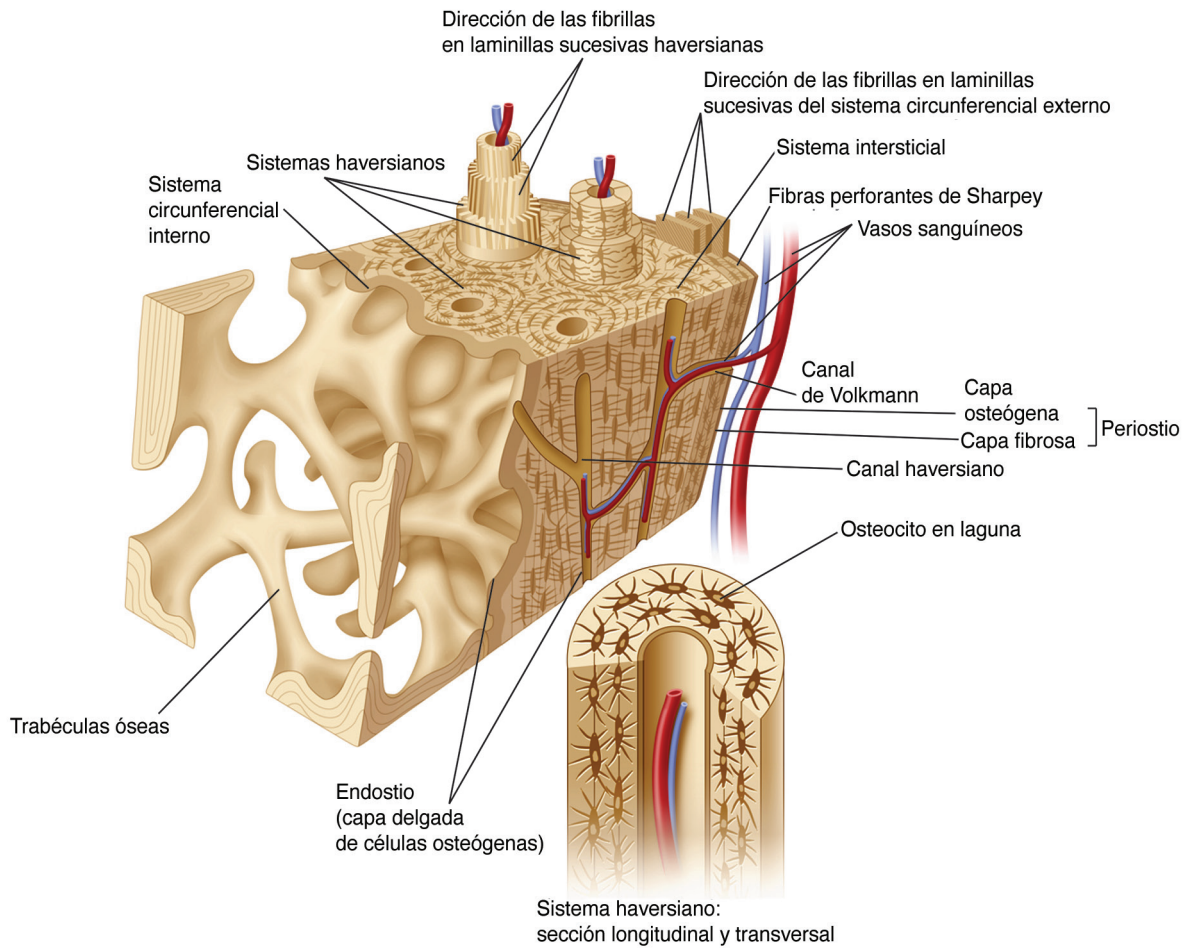


Figura 2 Ilustración de la estructura del hueso cortical en la que se representan los tipos de hueso esponjoso cortical: el sistema circunferencial interno, el sistema intersticial, las laminillas de las osteonas y el sistema circunferencial externo. La ilustración también muestra el sistema vascular intraóseo que irriga a los osteocitos y conecta los vasos sanguíneos periósticos y medulares. Los canales haversianos discurren longitudinalmente hacia la corteza mientras que los canales de Volkmann crean conexiones oblicuas entre los haversianos. Las osteonas están separadas del hueso circundante por las líneas de cementación. El periostio recubre la superficie externa del hueso y está formado por dos capas: una osteógena más interna y otra externa fibrosa. (Adaptada con la debida autorización de Kessel RG, Kardon RH: *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning and Microscopy*. New York, NY, WH Freeman, 1979, p 25.)

D. Matriz extracelular: La matriz extracelular está compuesta en un 60% a 70% de elementos minerales; el restante 20% a 25% corresponde a componentes orgánicos.

1. Matriz mineral.

- Responsable de la resistencia a la compresión del hueso.
- Compuesta sobre todo de calcio y fosfato (y en menor proporción de sodio, magnesio y carbonato) en forma de hidroxapatita y fosfato tricálcico.
- El componente mineral del hueso se relaciona estrechamente con las fibrillas de colágeno asociadas.

d. Las hélices de tropocolágeno de las fibrillas están organizadas en grupos de cuatro, con zonas vacías en los extremos y poros a lo largo de las fibrillas de colágeno (Figura 3).

- Los cristales minerales se disponen en las zonas vacías y en los poros.
- Contribuye a la homeostasis de los minerales como reservorio de calcio, fosfato y magnesio.

2. El 90% de la matriz orgánica corresponde al colágeno de tipo I y el 5% restante a otros tipos de colágeno (III y IV), proteínas no colágenas y factores tróficos; el resto del tejido está formado por agua.

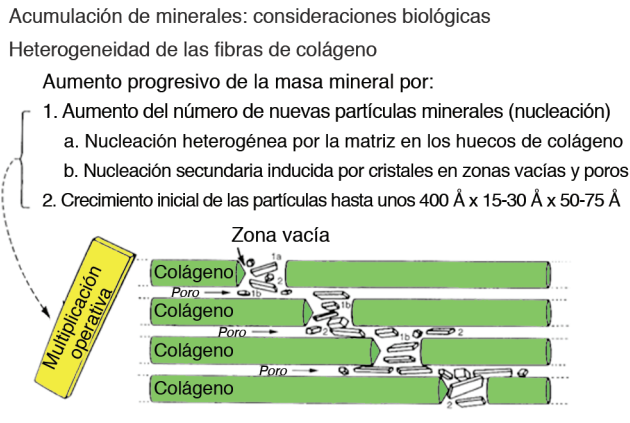


Figura 3 Diagrama en el que se representa la acumulación de minerales en el hueso. (Adaptada con la debida autorización de Bostrom MPG, Boskey A, Kaufman JK, Einhorn TA: Form and function of bone, en Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, eds: *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, ed 2. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000, pp 320-369.)

a. Colágeno.

- El colágeno de tipo I es el componente principal de las proteínas de la matriz extracelular del hueso.
- El colágeno de tipo I forma fibrillas, cuya estructura es de triple hélice (tres cadenas α), que de este modo contribuyen a la resistencia al estiramiento de la matriz extracelular.
- Las fibrillas son intrínsecamente estables por sus interconexiones no covalentes y los enlaces cruzados covalentes entre los residuos de lisina.
- En el hueso también hay colágeno de tipos III y IV en pequeñas cantidades.
- Las cadenas α del colágeno presentan puentes cruzados intramoleculares e intermoleculares exclusivos del hueso que pueden detectarse en orina y se utilizan como biomarcadores de resorción ósea.

b. Proteínas de la matriz extracelular no colágenas:

- Proteínas dependientes de la vitamina K: La osteocalcina es la proteína no colágena de la matriz extracelular dependiente de la vitamina K más abundante en el hueso; es marcador de la diferenciación de los osteoblastos; su carboxilación depende de la vitamina K.
- Proteínas de adhesión: Facilitan la interacción entre las células (unión y desunión) y la matriz extracelular a través de receptores de superficie que se llaman integrinas. Fi-

bronectina y vitronectina son las proteínas de adherencia más notables en el hueso.

- Proteínas matricelulares: Intervienen en las interacciones células-matriz modulando las señales desde ésta a las células.
- Fosfoproteínas: Son proteínas extracelulares fosforiladas (cargadas negativamente); interaccionan con el calcio; se cree que también intervienen en la mineralización.
- Factores de crecimiento y citocinas: Son proteínas biológicamente activas; potentes reguladoras de la diferenciación y la activación celulares. Incluyen las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (Tabla 1), el factor crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento básico de leucocitos (bFGF), los factores de crecimiento insulínicos (IGF) y las interleucinas (IL).
- Proteoglicanos: Son macromoléculas compuestas por un núcleo proteico y cadenas laterales de glicosaminoglicanos; aportan estabilidad estructural a los tejidos, sirven de punto de enlace con los factores tróficos, regulan la proliferación y actúan como receptores de superficie celulares.

E. Componentes celulares del hueso: Las células que componen la matriz extracelular del hueso incluyen osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Las células de la médula ósea y del periostio también contribuyen en gran medida al proceso de remodelado del hueso.

1. Osteoblastos: Células de la superficie del hueso que forman la matriz ósea y regulan la actividad de los osteoclastos.

- a. Sus proteínas marcadoras son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina, la osteonectina y la osteopontina.
- b. Los osteoblastos tienen receptores para la hormona paratiroidea (PTH) y segregan colágeno de tipo I.

c. Diferenciación.

- Los osteoblastos proceden de las células estromales mesenquimatosas de la médula ósea y de las células de la membrana perióstica. Diversos reguladores celulares actúan como factores de diferenciación en el proceso de desarrollo de los osteoblastos desde las células progenitoras a los osteoblastos maduros/osteocitos (Figura 4).
- Las células involucradas en la diferenciación osteoblástica se llaman células osteoprogenitoras.
- Cada fase de la diferenciación tiene marcadores moleculares, factores de transcripción y proteínas segregadas característicos.

Tabla 1

Resumen comparativo de las diversas proteínas morfogenéticas óseas

Nº	BMP	Sinónimos	Función	Fenotipo en ratones con genes
1	BMP-1	hTld1	Inducción de cartílagos, metaloproteasa	Osificación insuficiente
2	BMP-2	BMP2A	Formación de cartílagos y huesos	Muerte embrionaria, defectos cardíacos y falta de amnios
3	BMP-3	Osteogenina	Regulador negativo del desarrollo óseo	Aumento de masa y volumen óseos
4	BMP-4	BMP2B	Huesos y dientes	Muerte embrionaria, defectos cardíacos y falta de alantoides
5	BMP-5		Desarrollo de los cartílagos	Pérdida de una pareja de costillas, orejas cortas
6	BMP-6	Vgr-1	Desarrollo de hígado y articulaciones	Retardo de osificación del esternón
7	BMP-7	OP-1	Desarrollo del riñón	Defectos renales
8	BMP-8	OP-2	Formación de cartílagos y huesos	Defectos de espermatogénesis
9	BMP-9	GDF-2	Desarrollo y angiogénesis en SNC e hígado	Remodelado vascular retiniano posnatal
10	BMP-10		Desarrollo del corazón	Defectos de proliferación de los cardiomiocitos embrionarios
11	BMP-11	GDF-11	Desarrollo del SNC	Alteración del crecimiento del esqueleto en el eje anteroposterior
12	BMP-12	GDF-7, CDMP-3	Desarrollo de tendones y cartílagos	Desarrollo anormal del cráneo
13	BMP-13	GDF12, CDMP-2	BMP inhibidora del desarrollo de los tendones	Cráneo anormal, fusiones de huesos en muñeca y tobillo
14	BMP-14	GDF5, CDMP-1	Desarrollo de los cartílagos	Retardo de consolidación de las fracturas
15	BMP-15	GDF9	Desarrollo de los ovocitos	Disminución de la ovulación y la fertilidad

BMP: proteínas morfogenéticas óseas; CDMP: proteína morfogenética derivada del cartílago; GDF: factor trófico diferenciador; OP: proteína osteogénica; SNC: sistema nervioso central; Vgr: proteína decapentapléjica relacionada con Vg.
 Adaptada con la debida autorización de Bandyopadhyay A, Yadav PS, Prashar, P: BMP signaling in development and diseases: A pharmacological perspective. *Biochemical Pharmacology* 2013;85:857-864.

- Runx2 y osterix son factores de transcripción esenciales que se requieren para la función de los osteoblastos.
 - La vida útil de los osteoblastos maduros es de 100 días. Pueden luego convertirse en osteocitos o células de revestimiento del hueso o bien sufrir un proceso de apoptosis. Las células de revestimiento del hueso son relativamente inactivas y recubren externamente el hueso. Es probable que puedan reactivarse en osteoblastos funcionales.
 - d. La diferenciación de los osteoblastos está regulada por diversas citocinas, entre ellas las BMP, las proteínas *hedgehog*, la PTH, el TGF-β y las Wnt.
2. Osteocitos:
- a. Los osteoblastos activos se incrustan en la matriz mineralizada y se transforman en osteocitos.
 - b. Los osteocitos residen en los espacios lacunares del hueso trabecular y cortical. No experimentan mitosis y son poco secretores.
 - c. Contrariamente a los osteoblastos, no expresan la fosfatasa alcalina.
 - d. Los osteocitos tienen numerosas ramificaciones que les permiten comunicarse unos con otros a través de los canaliculos.
 - e. Como vías de señalización entre los osteocitos actúan complejos proteicos denominados uniones intercelulares.
 - f. Los osteocitos contribuyen a la regulación de la homeostasis de los huesos.
 - g. Los osteocitos responden a estímulos mecánicos, segregan el ligando del receptor activador del factor nuclear-κB (RANKL) y regulan directamente el remodelado del hueso adulto.

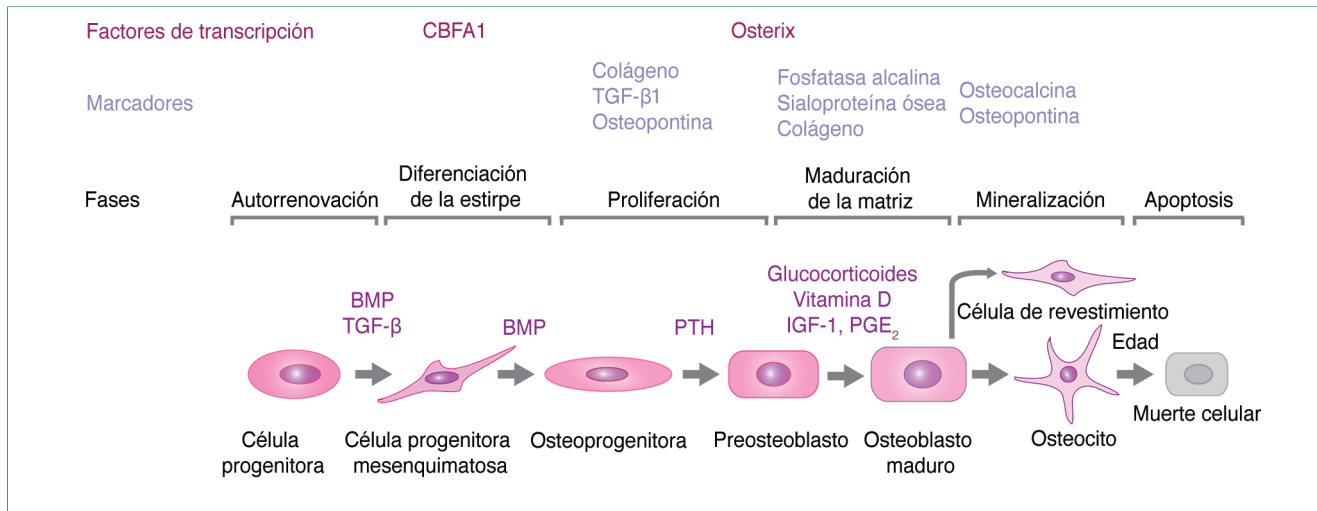


Figura 4 Esquema idealizado del desarrollo de los osteoblastos resaltando los conceptos fundamentales de la proliferación inicial frente a la diferenciación fenotípica terminal, la aparición en el tiempo de los marcadores moleculares y los mecanismos reguladores principales, así como los posibles destinos de los linajes osteoblásticos. BMP: proteína morfogenética ósea; CBFA1: factor de unión central $\alpha 1$; IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1; PGE₂: prostaglandina E₂; PTH: hormona paratiroidea; TGF: factor de crecimiento transformante. (Adaptada con la debida autorización de Lian JB, Stein GS, Aubin JE: Bone formation: Maturation and functional activities of osteoblast lineage cells, en Favus MJ, ed: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, ed 5. Washington, DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003, pp 13-28.)

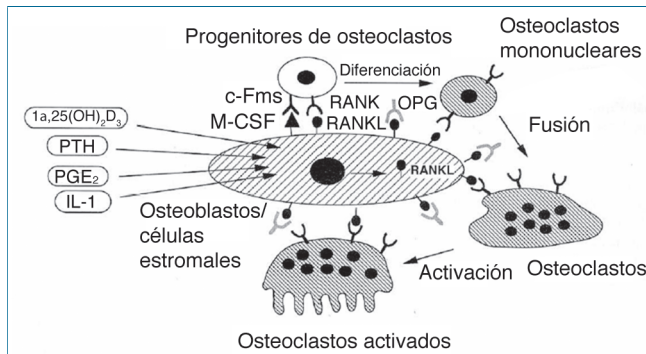


Figura 5 Ilustración en la que se muestran la diferenciación y la función de los osteoclastos regulada por el ligando (RANKL) del receptor activador del factor nuclear κB (RANK) y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). Los progenitores de los osteoclastos y los mismos osteoclastos maduros expresan RANK, que es el receptor para el RANKL. Diversos factores osteótrofos como la $1\alpha,25(OH)_2D_3$, la hormona paratiroidea (PTH) y la interleucina (IL)-1 estimulan la expresión de RANKL en los osteoblastos y las células estromales. Las formas de M-CSF y de RANKL unidas a las membranas y a la matriz expresadas por los osteoblastos y las células estromales inducen la diferenciación de los osteoclastos cuando se cultivan conjuntamente. RANKL también estimula directamente la fusión y la activación de los osteoclastos. Los osteoblastos y las células estromales son los principales productores de osteoprotegerina (OPG), una forma soluble de receptores señuelo de RANKL. La OPG inhibe intensamente todos los procesos de diferenciación, fusión y activación de los osteoclastos inducidos por RANKL. c-Fms: receptor de CSF-1; PGE₂: prostaglandina E₂. (Reproducida con la debida autorización de Takahashi N, Udagawa N, Takami M, Suda T: Osteoclast generation, en Bilezikian HP, Raisz LG, Rodan GA, eds: *Principles of Bone Biology*, ed 2. San Diego, CA, Academic Press, 2002, pp 109-126.)

3. Osteoclastos: Son células multinucleadas encargadas de reabsorber el hueso.
 - a. Sus proteínas marcadoras son la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), el receptor de calcitonina y la catepsina K.
 - b. Diferenciación: Los osteoclastos son células hematopoyéticas que forman parte de la estirpe de los monocitos/macrófagos. Los osteoclastos multinucleares se forman por fusión de precursores mononucleares, proceso para el que se requieren RANKL y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).
 - c. Actividad y características importantes: Los osteoclastos maduros se unen al hueso y las superficies minerales formando una zona aparte debajo de las células. La membrana plasmática celular constituye el dominio reabsorptivo de las células, que muestran un borde enrevesadamente ondulado. Las proteasas y los iones segregados en este dominio disuelven los materiales orgánicos y los inorgánicos.
 - d. Regulación: La diferenciación y la actividad de los osteoclastos están reguladas sobre todo por el RANKL y la osteoprotegerina (OPG). RANKL se une a su receptor afín, RANK, en la membrana de los monocitos/macrófagos. OPG es un receptor señuelo componente de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), que se une al RANKL y lo secuestra, inhibiendo de este modo la diferenciación y la actividad de los osteoclastos (Figura 5).

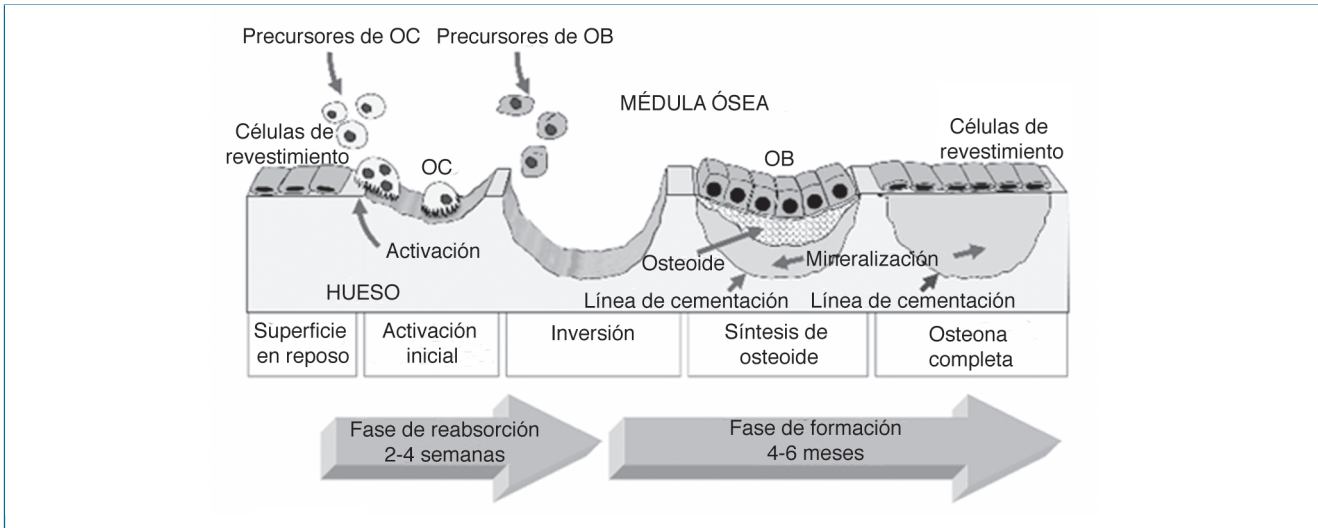


Figura 6 Ilustración de una unidad básica de la médula ósea en la que se representan las diferentes fases de la actividad celular desde la reabsorción del hueso viejo por los osteoclastos a la subsiguiente formación de hueso nuevo por los osteoblastos. En aras de la simplicidad, en la ilustración se muestra el remodelado solamente en dos dimensiones, aunque *in vivo* sucede tridimensionalmente y los osteoclastos van agrandando la cavidad en un extremo mientras los osteoblastos van rellenándola por el otro. OB: osteoblasto; OC: osteoclasto. (Adaptada con la debida autorización de Riggs BL, Parfitt AM: Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-184.)

F. Homeostasis ósea: Es el equilibrio entre la formación y la reabsorción del hueso.

1. Remodelado.

- a. El hueso es un tejido dinámico que está sometido continuamente a remodelado, sobre todo por los osteoblastos (células formadoras de hueso) y los osteoclastos (células que lo reabsorben) (Figura 5).
- b. Los mecanismos reguladores del remodelado son fundamentales para comprender la homeostasis de los huesos y sus diferentes enfermedades.
- c. Los huesos “recambian” por completo su masa de 4 a 20 años, dependiendo de la edad. En la madurez, la tasa de recambio es del 5% por año. Este proceso sustituye el hueso posiblemente comprometido por hueso estructuralmente sano.

2. Remodelado del hueso trabecular (Figura 6).

- a. La activación de los osteoclastos provoca el desarrollo de un hoyo de reabsorción que se llama laguna de Howship.
- b. Tras la formación de estas lagunas, los osteoclastos se sustituyen por osteoblastos, que forman nueva matriz de hueso.
- c. La línea de cementación es la zona en la que la reabsorción de hueso se ha interrumpido y comienza la formación de hueso nuevo.
- d. Completada la formación de hueso nuevo, la superficie celular queda cubierta por las células de recubrimiento.

3. Remodelado del hueso cortical (Figura 7).

- a. Los osteoclastos tunelizan el hueso para formar un cono de reabsorción.
- b. Los vasos sanguíneos se forman en la zona del cono.
- c. El reclutamiento de los osteoblastos y la formación de hueso nuevo tienen lugar en la zona del cono de reabsorción.
- d. Con ello se consigue la formación de hueso nuevo de forma circunferencial alrededor de un vaso sanguíneo. Esta estructura se llama osteona; el espacio vascular es el canal haversiano (Figura 8).

4. Mecanismos del acoplamiento osteoblastos/osteoclastos.

- a. La actividad biológica de los osteoblastos está muy en relación con la de los osteoclastos; se están estudiando los mecanismos de señalización intercelular de esta interacción.
- b. Está bien caracterizada la regulación de la función de los osteoclastos. La PTH es una citocina pro-osteoclastogénica que actúa a través de los receptores celulares de los osteoblastos. Estos receptores estimulan la síntesis de diversos factores, entre ellos RANKL y M-CSF, fundamentales para el desarrollo de los osteoclastos.
- c. Además de segregar el factor pro-osteoclastogénico RANKL, los osteoblastos también producen OPG, que es una proteína con potente efecto

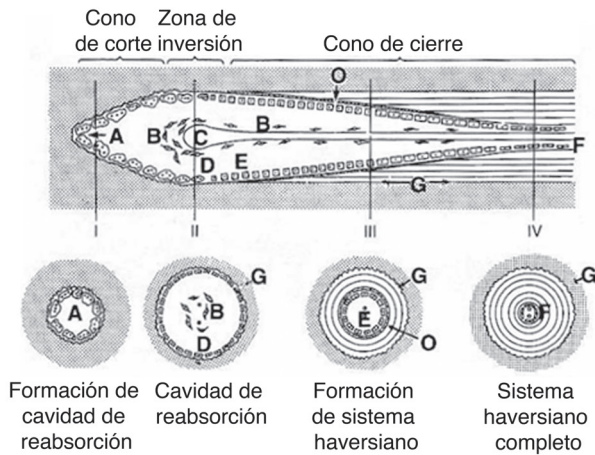


Figura 7 Ilustración en la que se representa un corte longitudinal de una unidad de remodelado cortical con sus correspondientes cortes transversales debajo. A, Osteoclastos multinucleados en una laguna de Howship progresando longitudinalmente de derecha a izquierda y radialmente para ensanchar la cavidad de reabsorción. B, Células precursoras perivasculares ahusadas. C, Asas capilares liberando precursores de osteoclastos y pericitos. D, Células mononucleares (progenitoras de osteoblastos) recubriendo la zona de inversión. E, Osteoblastos generando hueso de manera centripeta cerrándolo radialmente y sus células precursoras perivasculares. F, Células planas recubriendo el canal haversiano de un sistema haversiano completo u osteona. Línea de cementación (G); Osteoblastos (O). Las secciones transversales muestran diferentes fases de desarrollo: (I) cavidad de reabsorción revestida por osteoclastos; (II) cavidad de reabsorción completa recubierta por células mononucleares (zona de inversión); (III) formando un sistema haversiano u osteona con osteoblastos que acaban de generar tres laminillas; y (IV) sistema haversiano completo u osteona con células planas recubriendo el canal óseo. El osteoide se representa punteado entre los osteoblastos y el hueso mineralizado. (Reproducida con la debida autorización de Parfitt AM: The actions of parathyroid hormone on bone: Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. II: PTH and bone cells. Bone turnover and plasma calcium regulation. *Metabolism* 1976;25:909-955.)

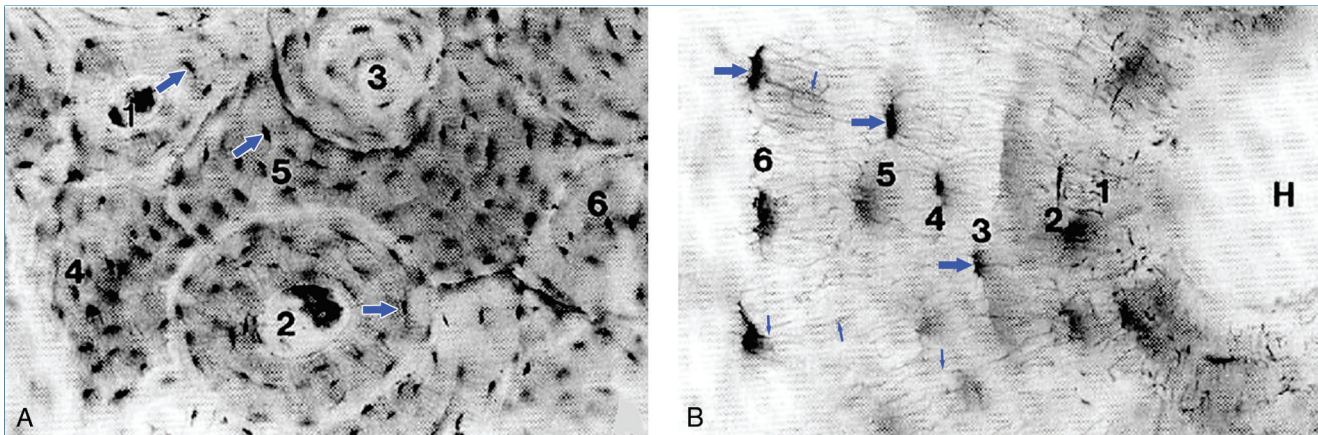


Figura 8 Microfotografías electrónicas del hueso cortical. A, Corte transversal con atenuación de fondo de un hueso cortical humano en el que las lagunas de osteocitos (flechas) y los canalículos se han teñido con tinta china. Los osteocitos están dispuestos alrededor de un canal vascular central para constituir los sistemas haversianos. Los sistemas haversianos activos (1, 2 y 3) tienen laminillas concéntricas en este plano. Partes de los territorios originales de los sistemas haversianos más viejos (4, 5 y 6) están ocupadas y remodeladas. Esto se ve claramente en 2 y 3, que han invadido el territorio ocupado inicialmente por 5. (Aumento original: $\times 185$). B, Imagen a mayor aumento de parte de un sistema haversiano en el que se aprecian las capas sucesivas (señaladas con números) de osteocitos (flechas grandes) a partir del núcleo central (H) que contiene los vasos. Las flechas pequeñas señalan los canalículos que conectan las lagunas de los osteocitos en las diferentes capas. (Aumento original: $\times 718$). (Adaptada con la debida autorización de Marks SC, Odgren PR: Structure and development of the skeleton, en Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds: *Principles of Bone Biology*, ed 2. San Diego, CA, Academic Press, 2002, pp 3-15.)

anti-osteoclastogénico. Por lo tanto, los osteoblastos ejercen una acción reguladora sobre la actividad de los osteoclastos tanto positiva como negativa.

d. La actividad de los osteoclastos también está regulada por factores sistémicos como los niveles plasmáticos de calcio y ciertas hormonas circulantes.

- La vitamina D y la PTH estimulan la actividad osteoclástica.
 - La calcitonina reduce la actividad osteoclástica.
- e. La regulación por los osteoclastos de la diferenciación de los osteoblastos y su actividad es menos conocida. Una hipótesis es que la reabsorción osteoclástica del hueso liberaría factores bioactivos (BMP, TGF- β , IGF-1) que estimularían la diferenciación de los osteoblastos y la formación de hueso nuevo.
- f. El proceso de remodelado del hueso es anormal en algunas enfermedades (p. ej., osteoporosis y osteopetrosis); los tratamientos para las mismas van dirigidos a corregir las alteraciones del remodelado.

G. Patología

1. Características (Tabla 2).
2. Terapias.

- a. Bisfosfonatos: Inhiben la reabsorción osteoclástica del hueso; se utilizan para tratar la osteoporosis, las metástasis óseas y la enfermedad de Paget. Las complicaciones de su empleo prolongado incluyen la osteonecrosis de la mandíbula y debilidad ósea por remodelado defectuoso.
- b. Las dosis intermitentes de PTH estimulan la formación de hueso; las dosis continuas estimulan la reabsorción del hueso.
- c. OPG y anticuerpos anti-RANKL: Podrían ser útiles como fármacos anti-reabsortivos en diversas enfermedades óseas (actualmente en diferentes fases de estudio clínico).
- d. Los corticosteroides reducen la formación de hueso y aumentan su reabsorción; la osteopenia es un efecto adverso frecuente de su empleo crónico.

H. Lesión y reparación (fractura)

1. Lesión.
 - a. Las lesiones óseas pueden estar producidas por traumatismos o por osteotomías quirúrgicas.
 - b. Las lesiones alteran el aporte vascular al tejido afectado, lo que produce inestabilidad mecánica, hipoxia, pérdida de nutrientes y respuesta inflamatoria.
2. Reparación.
 - a. Contrariamente a los tejidos cuya reparación se debe a la formación de tejido cicatricial, la curación de los huesos tiene lugar mediante la formación de hueso nuevo indistinguible del original.

Tabla 2

Características de diversas entidades nosológicas óseas

Enfermedad	Características
Osteoporosis	Menor formación de hueso con la edad, lo que lleva a la pérdida de masa ósea
Osteopetrosis	Menor reabsorción de hueso por pérdida de la función de los osteoclastos
Fibrodisplasia osificante	Excesiva formación de hueso
Enfermedad de Paget	Mayor formación y reabsorción
Tumores óseos metastáticos	La secreción local por el tumor de PTH e IL-1 estimula la diferenciación de los osteoclastos
Artritis reumatoide	Los fibroblastos de la sinovial segregan RANKL, que estimula la formación de erosiones periarticulares
Osteolisis periprotésica	La producción de RANKL en la membrana periprotésica estimula la reabsorción local de hueso

IL-1: interleucina-1; PTH: hormona paratiroidea; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B.

- b. La movilidad en la zona de fractura (yesos, fijador externo, enclavamiento intramedular) da lugar a curación primariamente por osificación endocondral, mientras que la rigidez en dicha zona (fijación con placas) permite la osificación intramembranosa directa. La mayoría de las fracturas consolidan gracias a la combinación de ambos procesos.

3. Fases de reparación.

- a. Hematoma y respuesta inflamatoria: Los macrófagos y las plaquetas degranuladas infiltran la zona de fractura y segregan diversas citocinas inflamatorias, entre las que están factores de crecimiento plaquetar, TGF- β , IL-1 e IL-6, prostaglandina E2 y TNF- α . Estos factores afectan a varias células en el microambiente del hematoma en la fractura.
- b. Período posfractura precoz.
 - Los preosteoblastos periósticos y los osteoblastos locales forman hueso nuevo.
 - Las células mesenquimatosas y los fibroblastos proliferan y contribuyen a la expresión de los factores de crecimiento de fibroblastos básico y ácido. Las células mesenquimatosas primitivas y las osteoprogenitoras también se relacionan con la expresión de las familias de proteínas BMP y TGF- β .

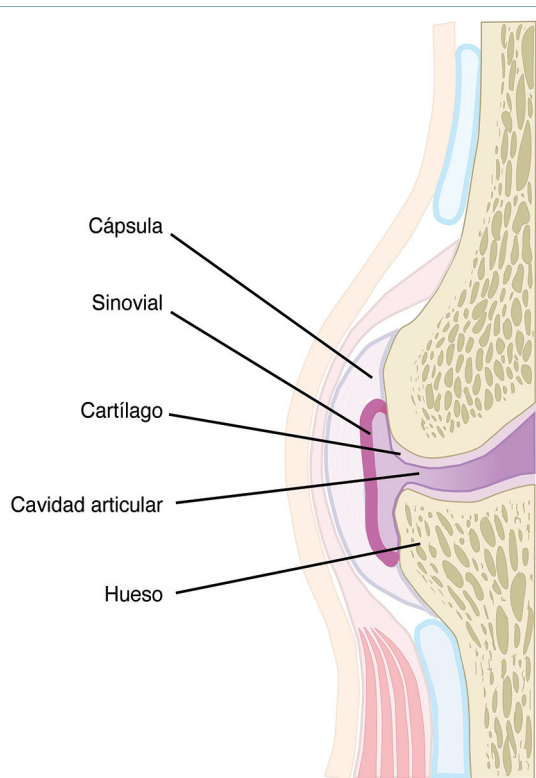


Figura 9 Ilustración que representa una articulación sinovial. (Adaptada con la debida autorización de Recklies AD, Poole AR, Banerjee S, et al: Pathophysiologic aspects of inflammation in diarthrodial joints, en Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, eds: *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, ed 2. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000, p 490.)

c. Maduración del hematoma de la fractura.

- El hematoma de la fractura produce una matriz colágena y un entramado de nuevos vasos sanguíneos. La neovascularización proporciona células progenitoras y factores de crecimiento para la diferenciación de las células mesenquimatosas.
- La formación de cartílago (osificación endocondral), que se reconoce por la expresión de colágeno de tipos I y II, estabiliza la zona de fractura. Los condrocitos proliferan, se hipertrofian y expresan factores que estimulan la osificación.

d. Conversión del cartílago hipertrófico en hueso: Se trata de un proceso complejo en el que los condrocitos hipertrofiado sufren diferenciación terminal, el cartílago se calcifica y se forma nuevo hueso trenzado.

- A medida que el cartílago hipertrofiado es sustituido por hueso se expresan diversos factores, entre ellos BMP, TGF- β , IGF, osteocalcina y colágeno de tipos I, V y XI.

- A continuación tienen lugar la apoptosis de los condrocitos hipertrofiados y la invasión vascular.

e. Remodelado óseo.

- El hueso esponjoso recién formado se remodela a merced las funciones coordinadas de osteoblastos y los osteoclastos.
- Al final se forma hueso más duro, que es indistinguible del circundante. El hueso maduro contiene numerosos factores de crecimiento, incluyendo TGF- β , BMP e IGF.

II. Articulaciones sinoviales

A. Generalidades: Las articulaciones sinoviales son estructuras especializadas que permiten el movimiento de los huesos que las forman.

1. Están compuestas de una cavidad articular, recubierta por la membrana sinovial, que contiene los huesos; por encima de éstos está el cartílago articular.
2. La estabilización de las articulaciones se debe a los ligamentos, y su movilidad, a las inserciones tendinosas de los músculos adyacentes (Figura 9).

B. Formación: No se conocen por completo los mecanismos de formación y desarrollo de las articulaciones sinoviales.

1. La osteogénesis de las extremidades comienza con condensaciones largas ininterrumpidas del tejido mesenquimatoso.
2. Tales condensaciones de células mesenquimatosas se forman en determinadas localizaciones. Este proceso parece estar controlado por la familia de genes homeóticos.
3. Luego tiene lugar la apoptosis en la llamada interzona y los tejidos se separan mediante cavitación.
4. El desarrollo ulterior de las articulaciones tiene lugar gracias a mecanismos de control que todavía no se conocen.

C. Estructura.

1. La anatomía de cada articulación varía según su localización y las demandas mecánicas que soporta. La estructura articular varía desde superficies óseas que encajan estrechamente, como la enartrosis de la cadera, hasta la menos congruente del hombro, que permite mayor rango de movilidad a costa de perder estabilidad.
2. Componentes estructurales:
 - a. Cartílago articular: Tejido altamente especializado que permite el movimiento con bajo grado de fricción.
 - b. Ligamentos: Estructuras compuestas de tejido colágeno que conectan entre sí los huesos que

forman parte de la articulación; aportan estabilidad y restringen los movimientos no fisiológicos.

- c. Cápsula articular: Tejido fibroso recio que rodea la cavidad articular.
- d. Membrana sinovial: Tejido que recubre las partes no cartilaginosas de la cavidad articular; está compuesta por dos capas, la de recubrimiento interno y la subcapa de tejido conjuntivo situada debajo de ella.

- El grosor de la capa de recubrimiento interno es de pocas células, las cuales se encuentran en contacto directo con la cavidad articular y segregan el líquido sinovial. Actúan como barrera porosa y no tienen uniones estrechas entre las células ni tampoco membrana basal. Hay dos tipos de células, A y B. Las células de tipo A suponen solamente del 10% al 20% de las células sinoviales, proceden de los precursores de la médula ósea y funcionan como macrófagos tisulares. Las células de tipo B proceden de la línea de los fibroblastos, segregan derivados del ácido hialurónico y contienen una enzima particular, la uridindifosfoglucosa deshidrogenasa, fundamental para la síntesis del hialuronano.

- La subcapa es relativamente acelular y está compuesta de fibroblastos, grasa, vasos sanguíneos y células linfáticas. Esta irrigada por una rica red vascular y permite amplios intercambios de solutos y gases que aportan nutrición al cartílago.

- e. Líquido sinovial.

- Producido y regulado por la membrana sinovial.
- Consiste en un ultrafiltrado del plasma con una concentración de albúmina baja (45% en comparación con el plasma) y altas concentraciones de ácido hialurónico y lubricina.

D. Inervación sensitiva: Está compuesta por dos sistemas.

1. Fibras mielinizadas de conducción rápida de tipo A, que se encuentran en la cápsula articular y en los músculos que la rodean y generan información sobre la posición y el movimiento de las articulaciones.
2. Fibras mielinizadas de conducción lenta de tipo C, que se encuentran a lo largo de los vasos san-

guíneos de la sinovial y transmiten la sensibilidad dolorosa difusa.

E. Funcionamiento

1. Las articulaciones sinoviales permiten movimientos con muy poco grado de fricción entre los huesos que las conforman.
2. Su funcionamiento depende de la conformación de las articulaciones así como de las características del tejido.

III. Articulaciones no sinoviales

A. Definición: Articulaciones sin recubrimiento sinovial de la cavidad articular; no permiten movimientos a baja fricción ni de rango amplio. En el organismo humano hay diferentes tipos de articulaciones no sinoviales, incluyendo las sínfisis, las sincondrosis y las sindesmosis.

B. Sínfisis

1. En este tipo, los extremos del hueso están separados por un disco fibrocartilaginoso unido a estructuras ligamentosas bien desarrolladas que controlan el movimiento.
2. Los discos intervertebrales forman una sínfisis entre los cuerpos vertebrales.
3. Las sínfisis del pubis une la articulación anterior entre cada hemipelvis y está formada por dos ramales recubiertos por cartílago y separados por un disco fibrocartilaginoso con firme soporte ligamentoso. Este tipo de articulación está diseñado para aportar gran estabilidad y transmisión de la carga pero permite un movimiento muy limitado.

C. Sincondrosis

1. En este tipo, los extremos del hueso están cubiertos por cartílago articular pero no hay sinovial ni movimiento significativo.
2. Serían ejemplos de este tipo la unión entre el manubrio y el cuerpo del esternón, los cartílagos costales y varias de las articulaciones de la base del cráneo.

D. Sindesmosis

1. Este tipo consiste en dos huesos que se articulan sin interfase cartilaginosa con fuertes ligamentos que limitan la movilidad.
2. Las sindesmosis tibioperonea distal es la única sindesmosis extracraneal.

Puntos clave a recordar

1. La osificación endocondral (huesos largos y cortos) tiene lugar desde un modelo cartilaginoso; la formación de hueso intramembranosa (huesos planos) procede de condensaciones en el tejido mesenquimatoso.
2. Los dos tercios internos del hueso cortical están abastecidos por las arterias nutricias que pasan a través de la corteza de la diáfisis para alcanzar el canal intramedular; pueden lesionarse en los enclavamientos intramedulares. El tercio externo del hueso cortical está irrigado por los vasos del periostio, que se lesionan al denudarlo en las intervenciones.
3. La matriz extracelular del hueso está compuesta en un 60-70% de elementos minerales; el restante 20-25% corresponde a componentes orgánicos. El 90% de la matriz orgánica corresponde al colágeno de tipo I y el 5% restante a otros tipos de colágeno (III y IV) y proteínas no colágenas.
4. El colágeno de tipo I forma fibrillas con estructura de triple hélice (tres cadenas α). Las fibrillas son intrínsecamente estables por sus interconexiones no covalentes y los enlaces cruzados covalentes entre los residuos de lisina.
5. Las proteínas marcadoras de los osteoblastos maduros son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina, la osteonectina y la osteopontina. El destino de los osteoblastos es convertirse en osteocitos o células de revestimiento del hueso o bien sufrir un proceso de apoptosis.
6. Las proteínas marcadoras de los osteoclastos son la TRAP, el receptor de calcitonina y la catepsina K. La diferenciación y la actividad de los osteoclastos están reguladas por el RANKL (regulador positivo) y la OPG (regulador negativo).
7. Las funciones biológicas de los osteoblastos y los osteoclastos están acopladas gracias a diversos factores locales y sistémicos. Las proteínas reguladoras (RANKL y OPG) segregadas por los osteoblastos y los osteocitos permiten la interacción directa en el proceso de remodelado del hueso.
8. Las fracturas consolidan gracias a la combinación de osificación endocondral e intramembranosa. La movilidad en la zona de fractura da lugar a curación primariamente por osificación endocondral, mientras que la estabilidad en dicha zona permite la osificación intramembranosa directa.
9. La curación de las fracturas se desarrolla según una secuencia de acontecimientos biológicos que pasan por lesión, inflamación, maduración del hematoma, formación de cartílago hipertrófico, formación de hueso nuevo y remodelado hasta formar hueso maduro.
10. La membrana sinovial de las articulaciones sinoviales tiene dos capas: el recubrimiento interno, que contiene las células macrofágicas y fibroblásticas que producen el hialuronano, y el tejido conjuntivo situado debajo de ella.

Bibliografía

- Deeks ED, Perry CM: Zoledronic acid: A review of its use in the treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2008;25(11): 963-986.
- Gamble JG, Simmons SC, Freedman M: The symphysis pubis: Anatomic and pathologic considerations. *Clin Orthop Relat Res* 1986;203:261-272.
- Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C: Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009;25: 629-648.
- Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS: Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev* 2012;33(5):747-783.
- Khosla S: Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5055.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-1491.
- Miller JD, McCreddie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA: Form and function of bone, in Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, eds: *Orthopaedic Basic Science*, ed 3. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2007, pp 129-160.
- Pacifici M, Koyama E, Iwamoto M: Mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation: Recent advances, but many lingering mysteries. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005;75(3):237-248.
- Rosen CJ, Compston JE, Lian JB: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, ed 7. Washington, DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2008.