



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INFLUENCIA DE LA PROGESTERONA Y EL
ESTRADIOL EN LA REMODELACIÓN ÓSEA
DURANTE LOS TRATAMIENTOS DE ORTODONCIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GEOVANNI ALEXANDRO ESPINOZA NERIA

TUTORA: C.D. MA. MAGDALENA VARGAS PÉREZ

ASESORA: C.D. FABIOLA TRUJILLO ESTEVES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México.
Por cinco años de formación profesional.

A mis Padres, Simón y Elia.
Por su integridad, apoyo y ejemplo.

A mis Hermanos Víctor y José Antonio.
Por su compañía y complicidad.

A la Dra. Magdalena Vargas Pérez
y a la Dra. Fabiola Trujillo Esteves.
Por su interés, tiempo y dedicación.
Gracias.

El ave rompe el cascarón. El huevo es el mundo.
El que quiera nacer debe romper un mundo.
Hermann Hesse.



ÍNDICE.....	3
-------------	---

INTRODUCCIÓN	6
--------------------	---

CAPÍTULO I HORMONAS

1.1	Hormonas y Homeostasis	8
1.2	Tipos de Hormonas	9
1.3	Biodisponibilidad	10
1.4	Receptores Hormonales	11
1.5	Regulación Hormonal	13
1.6	Eliminación de las Hormonas	14

CAPÍTULO II ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

2.1	Características	16
2.2	Formación de Estrógeno	17
2.3	Formación de Progesterona	20
2.4	Fisiología en Conjunto	21
2.5	Receptores de Estrógeno	24



CAPÍTULO III HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ÓSEO

3.1	Características	27
3.1.1	Clasificación	27
3.2	Periostio y Endostio	29
3.3	Matriz Ósea Extracelular	30
3.3.1	Matriz Orgánica	31
3.3.2	Componentes Inorgánicos	32
3.4	Histología del Tejido Óseo	32
3.5	Células Óseas	34
3.5.1	Células Osteoprogenitoras	34
3.5.2	Osteoblastos	35
3.5.3	Osteocitos	37
3.5.4	Osteoclastos	38
3.6	Proceso de Mineralización Ósea	42

CAPÍTULO IV MECANISMO DE REMODELACIÓN ÓSEA

4.1	Depósito y Absorción de Hueso	44
4.2	Modelación Ósea	44
4.3	Remodelación ósea	45
4.3.1	Eliminación de Osteoide	45
4.3.2	Activación de Osteoclastos	46
4.3.3	Resorción Osteoclástica	51
4.3.4	Formación de Hueso	52
4.3.5	Remodelación del tejido óseo a través de “cutting cone”	52
4.4	Osificación	56
4.4.1	Osificación Intramembranosa	57
4.4.2	Osificación Endocondral	59



CAPÍTULO V RELACIÓN ENTRE ESTRÓGENOS, PROGESTERONA Y REMODELACIÓN OSEA.

5.1 Implicación Hormonal en la Remodelación Ósea	65
5.2 Relación entre la activación de osteoclastos y los estrógenos	66
5.3 Citocinas y Estrógenos	68

CAPÍTULO VI IMPORTANCIA EN TRATAMIENTOS ORTODÓNTICOS.

6.1 Paciente Femenino y Ortodoncia	74
6.1.1 Pubertad y Adolescencia	74
6.1.2 Anticoncepción	75
6.1.3 Embarazo	76
6.1.4 Menopausia	76
6.2 Niveles de Progesterona, Estrógeno y Movimiento Dental	79

CONCLUSIONES82

FUENTES DE INFORMACIÓN83

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES86

ÍNDICE DE ESQUEMAS89



INTRODUCCIÓN

El estradiol y la progesterona son hormonas sexuales esteroideas que juegan un papel importante en el metabolismo del tejido óseo, así como en la regulación de la actividad remodeladora de los osteoblastos y osteoclastos en conjunto.

La presente revisión bibliográfica ofrece un panorama de la relación existente entre los niveles de hormonas sexuales, las fluctuaciones en las diferentes etapas de la vida y la actividad remodeladora de las células óseas, así como su interacción con otros mensajeros químicos como citocinas, factores de crecimiento y prostaglandinas.

La remodelación mecánica del hueso es utilizada por el Ortodoncista quien utiliza y aplica fuerzas sobre los órganos dentarios para moverlos a través del hueso alveolar. Es del interés del Odontólogo general como del especialista el conocer los mecanismos bioquímicos del movimiento dental conocimiento es la base fisiológica de la mecanoterapia utilizada en los tratamientos de ortodoncia.

Este texto permite vincular los ciclos hormonales y los procesos de remodelación ósea con mecanismos exacerbados o disminuidos de los niveles de estrógenos en los pacientes de sexo femenino, los cuales generan una respuesta que en algunos de los casos puede ser patológica. Es necesario que el especialista esté consciente en todo momento de la relación existente entre estos factores con el fin de adecuar la terapia ortodóntica a la calidad de hueso.

Aunque en la actualidad la cantidad de pacientes que recurren al tratamiento ortodóntico se encuentra distribuida de forma similar entre hombres y mujeres, existe una proporción mayor de pacientes femeninos en la consulta ortodóntica.



El presente documento intenta mencionar de manera simplificada algunos procesos biológicos que experimentan los tejidos de las pacientes en etapas como la pubertad y adolescencia, la anticoncepción, el embarazo y la menopausia. Dichas etapas están reguladas por niveles de estrógeno y progesterona muy diferentes que por la naturaleza esteroide de dichas hormonas afecta a la mayoría de los tejidos del organismo.

Los efectos de los estrógenos sobre los tejidos son mediados por sustancias como citocinas y factores de crecimiento actuando como mensajeros que regulan los dos aspectos de la remodelación ósea: La resorción ósea y la formación de hueso.

Estas dos facetas son realizadas a cabo por tipos celulares diferentes (osteoblastos y osteoclastos) por lo que el papel de los estrógenos y la progesterona en cada una es regulada y producida por procesos diferentes.

Debe tomarse en cuenta que existen muchos factores, además de las hormonas sexuales esteroideas que se encuentran asociados a la remodelación ósea, como lo pueden ser otras hormonas o factores metabólicos.

La intención de esta recopilación bibliográfica es enfatizar la importancia del estudio bioquímico del movimiento dental.



CAPÍTULO I.

HORMONAS.

1.1 Hormonas y Homeostasis.

El término Homeostasis está definido como la “adquisición evolutiva de una sabiduría metabólica que genera constancia interna” según Walter B. Cannon (1871-1945).¹

Los procesos biológicos no son estáticos por lo que el mantenimiento de condiciones propicias para las funciones orgánicas requieren de la capacidad de controlar las fluctuaciones del medio interno.

El balance del medio interno es mantenido gracias al equilibrio dinámico, dicho balance o estado de equilibrio es la característica de mayor importancia dentro de la unificación de todos los aspectos fisiológicos y es dependiente de un sistema de integración entre los diversos órganos y funciones. Existen dos tipos de integración en los animales y en los seres humanos: El sistema Nervioso y el sistema Endocrino.

El sistema nervioso se encarga de liberar neurotransmisores en las uniones sinápticas, recibiendo datos de los distintos órganos e integrando las respuestas que da el organismo, representando además la base estructural para las reacciones precisas, rápidas y de duración limitada.²

El sistema endocrino por su parte regula y correlaciona la función de los sistemas orgánicos, las respuestas celulares y los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación con el fin de adecuar y armonizar las cambiantes demandas del medio interno y externo.

La integración endocrina es mediada por Hormonas. Una hormona es una sustancia química segregada por células especializadas en glándulas endocrinas o en células epiteliales e intersticiales. Funcionan como



mensajeros químicos que influyen en la función de otras células con el fin de mantener la homeostasis.

Las hormonas son transportadas a través de la circulación y del espacio intersticial hacia los órganos, tejidos y células. Dichas células son llamadas células blanco o diana.

Los sistemas hormonales del cuerpo influyen en la regulación de casi todas sus funciones, incluidos el metabolismo, el crecimiento, el desarrollo, la reproducción y el comportamiento.

1.2 Tipos de Hormonas.

Hay varias clases de hormonas, distinguibles por sus estructuras químicas y mecanismos de acción, las tres clases principales son: Proteínas y polipéptidos, Esteroides, derivados del aminoácido Tirosina, así como los Icosanoides y otros derivados del ácido Araquidónico.²

Proteínas y Polipéptidos, como las hormonas secretadas por la adenohipófisis, el páncreas (insulina y glucagón) y la glándula paratiroidea. La mayoría de las hormonas del organismo son polipéptidos y proteínas. Las hormonas de este tipo se sintetizan en el extremo rugoso del retículo endoplásmico como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica alguna conocidas como prohormonas y se escinden formando prohormonas que son encapsuladas por el aparato de Golgi.

Las enzimas de las vesículas transforman la prohormonas en hormonas activas. Por lo general las vesículas se almacenan en el citoplasma y se fusionan con la membrana celular ante un aumento de la concentración de calcio liberando la hormona al espacio intersticial o al torrente sanguíneo por *exocitosis*.



Esteroides, son secretados por la corteza suprarrenal (aldosterona y cortisol), los ovarios (estrógenos y progesterona), los testículos (testosterona) y la placenta (estrógenos y progesterona). La estructura química de las hormonas esteroides se asemeja a la del colesterol y se sintetizan en base a dicha sustancia. Son liposolubles y están formadas por tres anillos de cicloxilo y un anillo de ciclopentilo combinados en una estructura única. Debido a su alta liposolubilidad una vez sintetizados se difunden a través de la membrana celular y penetran en el líquido intersticial.³

Derivados de aminoácido Tirosina, son secretados por la glándula tiroidea (tiroxina y triyodotironina) y la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina). Los dos grupos de hormonas derivadas de la tirosina se encuentran concentradas en las vesículas de secreción, y al igual que las hormonas peptídicas son liberadas por exocitosis.

Existen otros tipos hormonales como los icosanoides derivados del ácido araquidónico, las hormonas derivadas de la Vitamina D como el calcitriol, las hormonas retinoides como el retinol y el óxido nítrico.³

1.3 Biodisponibilidad.

Las concentraciones hormonales para controlar las funciones metabólicas y homeostáticas son bastante reducidas, del orden de un picogramo a algunos miligramos por mililitro de sangre además la concentración circulante de una hormona depende de su velocidad de secreción y de su vida media en la circulación.

Al ser transportadas por vía sanguínea las hormonas pueden encontrarse libres, sin conjugar con proteínas, por lo que su biodisponibilidad es del 100% y son activas biológicamente. Un ejemplo son las hormonas hidrosolubles (péptidos y catecolaminas) que se disuelven en el plasma y se transportan desde su origen hasta los tejidos sin unirse a proteínas.



También pueden asociarse a proteínas plasmáticas o proteínas transportadoras específicas que las protegen de una degeneración prematura y evitan su absorción por los tejidos o las células diana. Un ejemplo son las hormonas tiroideas y esteroides que circulan en la sangre unidas a proteínas plasmáticas, por lo que menos del 10 % de dichas hormonas se encuentran en forma libre.

Solo las hormonas biodisponibles pueden unirse con sus receptores y producir una respuesta biológica.³

1.4 Receptores Hormonales.

La acción de una hormona comienza con la unión a un receptor específico de la célula diana, por lo que las células que carecen de un receptor para la hormona no producen respuesta alguna.

Los receptores hormonales son proteínas de gran tamaño y cada célula estimulada posee alrededor de 2000 a 100 000 receptores. Cada tejido posee receptores que se unen de forma selectiva a moléculas hormonales específicas por los que los tejidos afectados por una hormona son aquellos que contienen sus receptores correspondientes.

Los receptores pueden encontrarse en la superficie de la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo celular.

Las hormonas peptídicas, aminadas e icosanoides actúan desde el exterior de la célula diana a través de los receptores de superficie o de membrana celular. Las tiroideas penetran en la célula y actúan a través de los receptores nucleares que se cree están unidas a uno o varios cromosomas. El óxido nítrico también entra en la célula pero activa una enzima citosólica la guanilil-ciclasa.³



Las hormonas ejercen su acción sobre el tejido cuando forman el complejo hormona-receptor, alterando la función del receptor con lo que se activa una respuesta biológica que puede darse al modificar la permeabilidad de la membrana al abrir o cerrar un canal para varios iones como la adrenalina y noradrenalina.

Algunas hormonas activan o inactivan enzimas intracelulares al combinarse con los receptores como por ejemplo la insulina, o activan genes mediante la unión con receptores intracelulares, tal es el caso de las hormonas tiroideas y esteroides que al formar el complejo hormona-receptor activan un segmento específico de la cadena de ADN con lo que se inicia la transcripción de genes específicos que forman ARN mensajero (Fig. 1), por lo que las proteínas recién formadas pasan a controlar funciones celulares nueva o aumentadas.

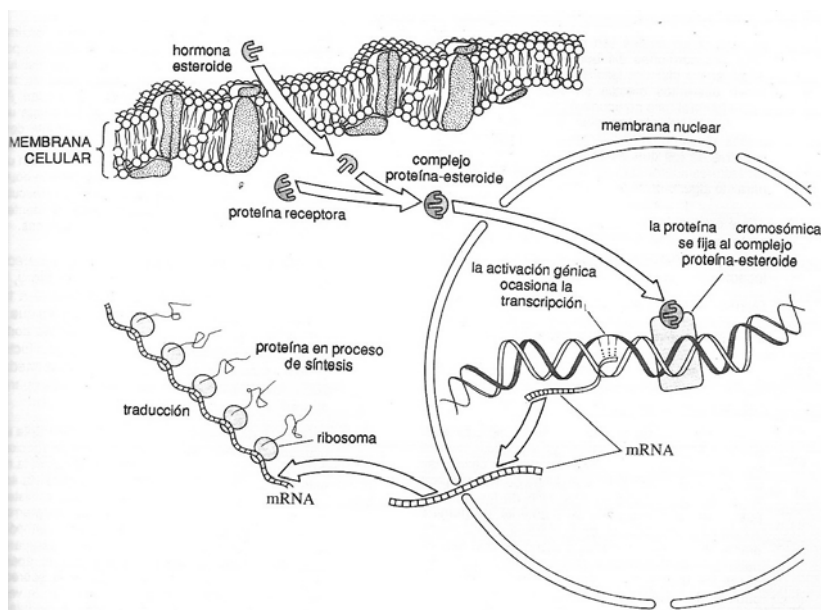


Fig. 1. Activación génica por una hormona.

Fuente: Fried H. Biología.

Una forma más es estimulando la formación del segundo mensajero AMPc en la membrana celular activando una cascada enzimática que



produce una potente respuesta (Fig. 2). Otros segundos mensajeros que pueden formarse por esta vía son la Calmodulina y los productos de desecho de los fosfolípidos de la membrana.³

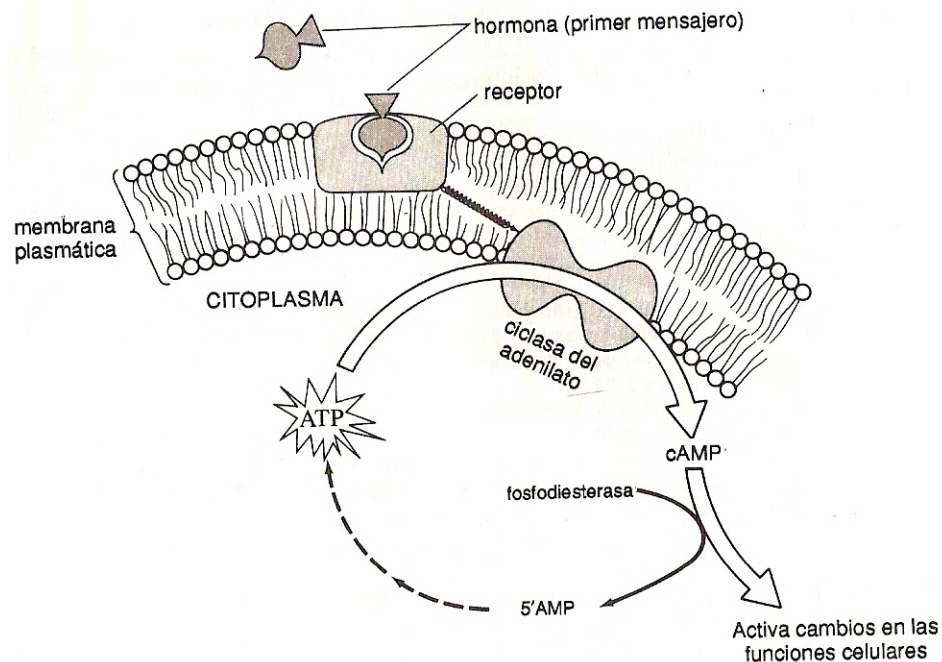


Fig. 2. Modelo del segundo mensajero.
Fuente: Fried H. Biología.

1.5 Regulación Hormonal.

El control de la retroalimentación tanto positiva como negativa es una característica fundamental de los sistemas endocrinos.

Por retroalimentación se entiende la vigilancia o supervisión de un proceso. Esto implica la creación de ciertas condiciones gracias a las cuales cualquier proceso A conduce a la formación de un componente B que regula (retroalimenta) el proceso inicial A. Esta relación puede expresarse también como un circuito $A \leftrightarrow B$. Si B tiende a inhibir el proceso A se dice que el circuito de control es de retroalimentación



negativa. Pero si B tiende a fomentar el proceso A el circuito es de retroalimentación positiva.¹

La homeostasis se mantiene principalmente a base de los mecanismos de retroalimentación negativa, ya que solo a través del surgimiento de fuerzas opuestas existe la posibilidad de detener y superar los cambios. Es por esto que la retroalimentación negativa impide la hiperactividad de los sistemas hormonales. Por el contrario la retroalimentación positiva fomenta el cambio y amplifica ciertas desviaciones específicas originando cantidades elevadas de hormonas.

Existen otros sistemas de regulación local en las que por lo general intervienen factores de crecimiento. La regulación paracrina hace referencia a los factores liberados por una célula para que actúe sobre células vecinas del mismo tejido.

La regulación autocrina consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce.

Los sistemas de retroalimentación antes descritos se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación del entorno. Los cambios estacionales, la sucesión diaria del ciclo luz-oscuridad, el sueño, las comidas y el estrés son ejemplos de factores ambientales que influyen en los ritmos hormonales.²

1.6 Eliminación de la Hormonas.

Se conocen dos factores que pueden aumentar o disminuir la concentración de hormonas en la sangre. El primero es la tasa de secreción hormonal sanguínea y el segundo es la tasa de eliminación hormonal de la sangre también llamado tasa de eliminación metabólica.



Las hormonas se eliminan del plasma de diversas maneras, por unión a los tejidos, destrucción metabólica en los tejidos o excreción hepática, biliar y renal por medio de la orina.

En el caso de ciertas hormonas una disminución en la tasa de eliminación metabólica provoca una concentración excesiva en la sangre, tal es el caso de las hormonas esteroides ante una hepatopatía, ya que estas hormonas se conjugan en el hígado y se excretan por la bilis.

Las hormonas hidrosolubles se degradan de la sangre y los tejidos por acción enzimática y se excretan con rapidez a través de los riñones y el hígado por lo que permanecen poco tiempo en el torrente sanguíneo.

Las hormonas que se encuentran unidas a proteínas plasmáticas se eliminan de la sangre con una velocidad mucho menor.



CAPÍTULO II. ESTRÓGENO Y PROGESTERONA.

2.1 Características.

El estrógeno y la progesterona son sintetizados a partir del ciclopentano-perhidro-fenantreno y son hormonas de naturaleza esteroide derivadas del colesterol.

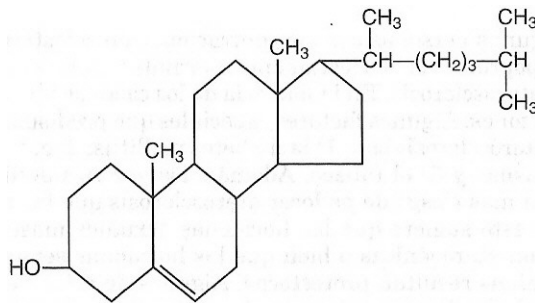


Fig. 3. Colesterol.

Fuente: Guyton A. Tratado de Fisiología Médica.

Las hormonas esteroides se difunden a la circulación a medida que son sintetizadas. Es por este motivo que su ritmo de secreción sigue estrechamente al de su síntesis.⁴

Las hormonas esteroides son un ejemplo de relajación de la especificidad del receptor nuclear, puesto que el receptor de estrógenos puede unirse a diversos compuestos, algunos de los cuales poseen poco parecido estructural con el ligando de alta especificidad: el estradiol.⁴

Esta característica del receptor de estrógenos permite su activación por “estrógenos ambientales” como el resveratrol, el octilfenol y otros muchos hidrocarburos aromáticos.

Por otra parte, esta ausencia de especificidad permite sintetizar una notable serie de antagonistas clínicamente útiles (tamoxifén) y de moduladores de la respuesta estrógeno selectiva (*selective estrogen reponse modulators*, SERM), como el raloxifén.⁴

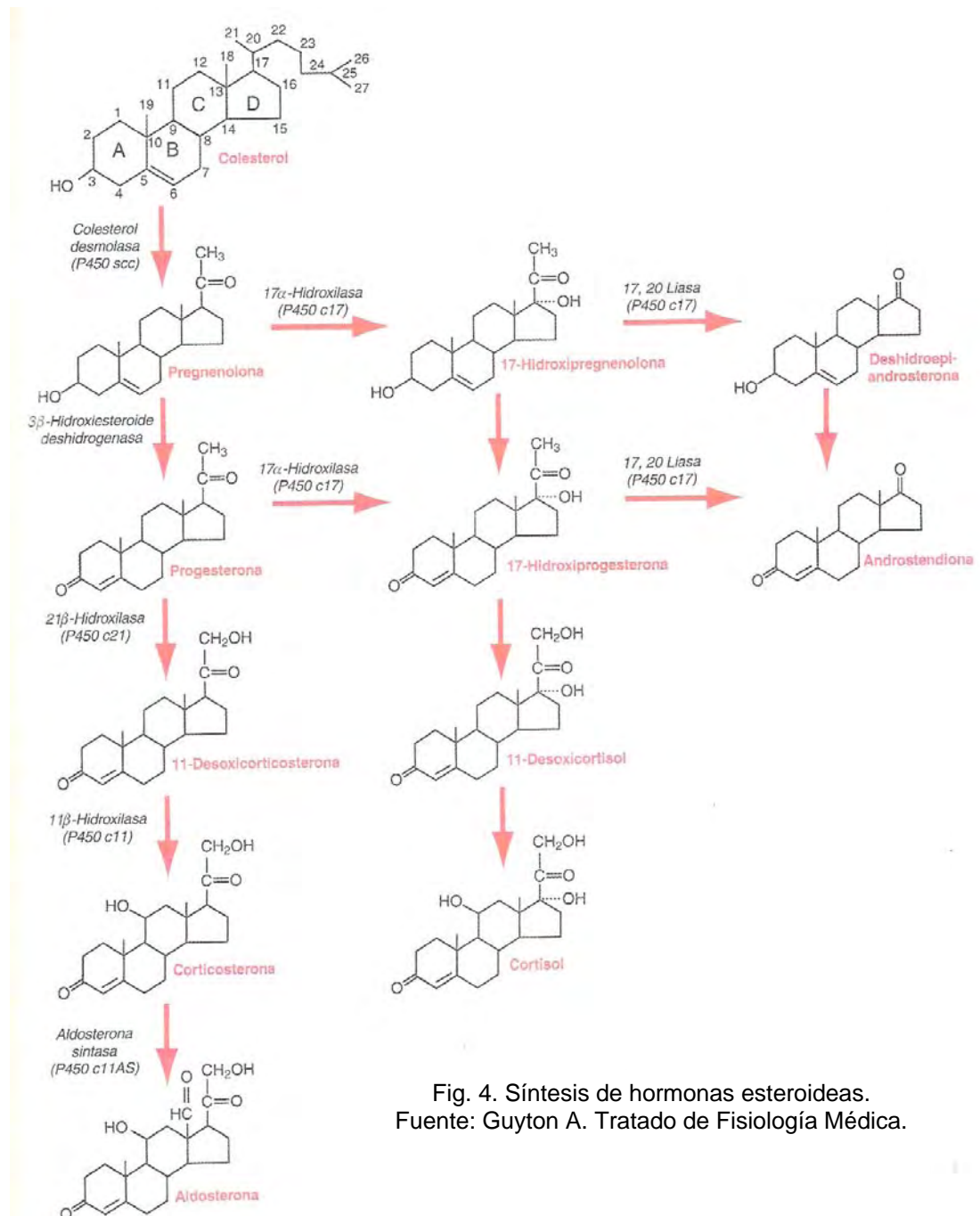


Fig. 4. Síntesis de hormonas esteroideas.
Fuente: Guyton A. Tratado de Fisiología Médica.

2.2 Formación de los Estrógenos.

Los esteroides ováricos, al igual que las demás hormonas esteroides derivan del colesterol, pero en pequeña medida también a partir de la acetil-coenzima A.



El ovario tienen la capacidad de sintetizar colesterol de *novo*, aún así utiliza el que obtiene de lipoproteínas circulantes como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas.

Casi todas las células ováricas poseen la dotación enzimática necesaria para convertir el colesterol en estradiol, sin embargo cada grupo celular presente en el ovario contiene cantidades variables de estas enzimas, permitiendo que predominen hormonas diferentes.⁵

El cuerpo lúteo produce fundamentalmente progesterona y 17-hidroxiprogesterona, mientras que las células de la teca y del estroma ovárico convierten el colesterol en los andrógenos Androtestosterona y testosterona, Las células de la granulosa poseen gran cantidad de aromatasa, una enzima que participa en la síntesis de estrógenos, estas células utilizan como sustrato los andrógenos producidos por ellas mismas y por las células de la teca.

La Hormona Luteinizante (*luteinizing hormone* LH) regula la primera etapa de la biosíntesis de hormona esteroidea, induciendo la esteroidogénesis y estimulando la actividad de la proteína de regulación aguda (*steroidogenic acut regulatory*, StAR) que transporta el colesterol a las mitocondrias transformándolo en pregnolona. Además con otra serie de pasos limita de la velocidad de síntesis que separa la cadena lateral de colesterol en la vía de la esteroidogénesis.

La Hormona folículo estimulante (*Follicle-stimulating hormone* FSH) regula el proceso final, por medio del cual los andrógenos sufren aromatización para convertirse en estrógenos. Es por este motivo que cuando no existe FSH, la LH aumenta el flujo de sustrato y la formación de andrógenos, de progesterona o de ambos, mientras que en la ausencia de LH, el efecto de la FSH es solo menor, por la escasez de sustratos disponibles para la aromatización.

El principal estrógeno secretado por el ovario y el más potente es el β -estradiol. La estrona también es secretada por el ovario, aunque la fuente



principal de esta es la conversión extraovárica de androstenediona en los tejidos periféricos. El estriol (*16-hidroxiestradiol* (fig. 5)), es el estrógeno preponderante en la orina y procede de la hidroxilación de la estrona y del estradiol por parte del hígado. Los catecolestrógenos se producen por la hidroxilación de los estrógenos en posición C-2 o C-4, y actúan a veces como mediadores intracelulares de algunos efectos estrogénicos.

La potencia estrogénica del β -estradiol (Fig. 5) es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol.²

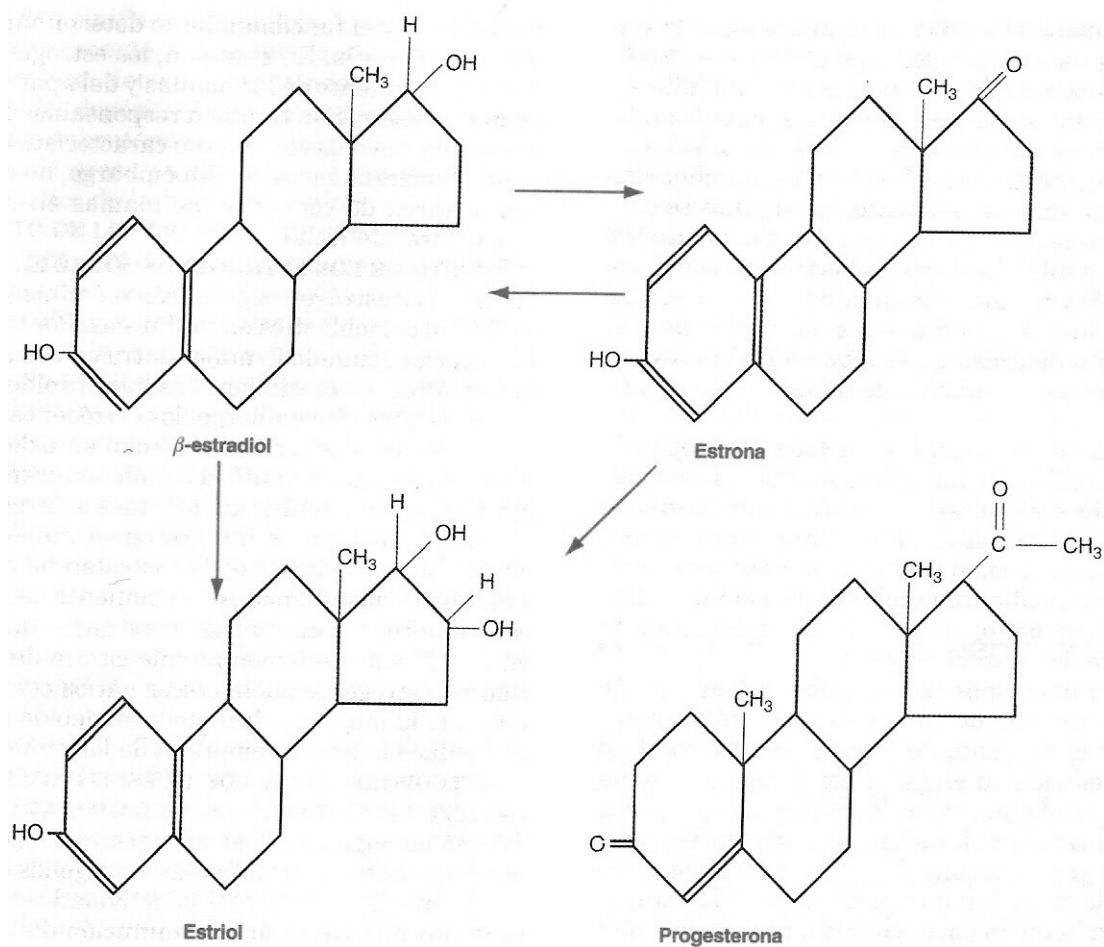


Fig. 5. Formula química de las principales hormonas femeninas.
Fuente: Guyton A. Tratado de Fisiología Médica.



2.3 Formación de la Progesterona.

En el periodo fetal, la superficie externa de los ovarios esta revestida por epitelio germinal. Al desarrollarse el feto femenino del epitelio germinal se diferencian los óvulos primordiales, que emigran dentro de la corteza ovárica. Cada óvulo se encuentra rodeado de células fusiformes que conforman el estroma ovárico que cumple la función de tejido de sostén. Cuando adquieren características epiteloides son llamadas células de la granulosa. El óvulo rodeado de una sola capa de células recibe el nombre de folículo primordial o primario, dicho óvulo aún es inmaduro (Fig. 6).

La acción de la gonadotropinas produce el reclutamiento de un grupo de folículos primarios, uno de los cuales es dominante y comienza la maduración a los 6 días del ciclo menstrual aproximadamente, las células de la granulosa se desarrollan de manera acelerada y aumenta el tamaño del antro, lleno de líquido. Los folículos reclutados y no utilizados degeneran y sufren atresia. El antro aumenta de tamaño, hasta 25mm, formándose el estigma cónico.

La ovulación ocurre de 16 a 23 horas después de que la concentración de hormona luteinizante (*LH*) alcance su valor máximo: la ovulación es consecuencia de la rotura de la pared folicular en el área del estigma.⁶

Durante este proceso se expulsa el óvulo y las células de la granulosa.

Tras la ovulación se inicia la formación del cuerpo lúteo a partir del residuo del folículo. Las células de la granulosa y la teca se hipertrofian y acumulan lípidos y luteína, un pigmento amarillo.

Después de 14 ± 2 días, comienza la atrofia del cuerpo lúteo por una cicatriz fibrosa o cuerpo blanco. Si tuviera lugar la fecundación y el embarazo, el cuerpo lúteo persiste por efecto de las gonadotropinas coriónicas placentarias.

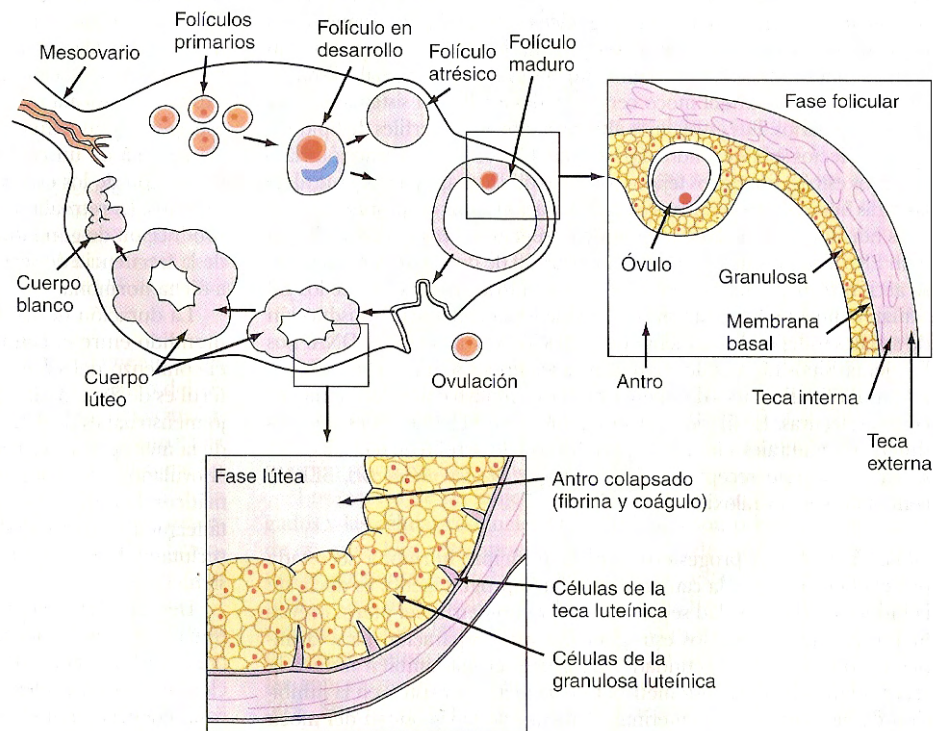


Fig. 6. Cambios evolutivos en el ovario adulto durante un ciclo de 28 días.

Fuente: Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna.

La progesterona es la principal hormona secretada por el cuerpo lúteo y la causante del efecto progestágeno, de la actividad secretora del endometrio en el útero, previamente estimulado por los estrógenos, como preparación para la implantación del producto de la fecundación. La progesterona también induce la reacción decidual del endometrio. Otros efectos son la inhibición de las contracciones úterinas, aumento de la viscosidad del moco cervical, desarrollo glandular de la mama y ascenso de la temperatura (efecto termógeno).

2.4 Fisiología en Conjunto.

La etapa reproductiva de la mujer se caracteriza por ciclos rítmicos mensuales de la secreción de hormonas. Este patrón recibe el nombre de ciclo menstrual que en promedio dura 28 días, aunque pueden existir



rangos de variación. Los resultados de este ciclo son la liberación de un óvulo maduro y la formación del endometrio en sincronía con la posible implantación del óvulo fecundado.²

La reproducción es un proceso biológico que requiere de la coordinación del sistema nervioso central, la glándula hipófisis y el ovario para dar como resultado el desarrollo del folículo ovárico y la descarga del óvulo.

El sistema hormonal femenino consta de una jerarquía de hormonas: Una hormona liberadora hipotalámica, la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin releasing hormone*, GnRH) (fig 7).²

Las hormonas adenohipofisarias hormona *foliculoestimulante* (FSH) y hormona *luteinizante* (LH) secretadas en respuesta a la GnRH hipotalámica antes mencionada.

Y finalmente las hormonas ováricas *estrógeno* y *progesterona*, secretadas por los ovarios en respuesta a las hormonas adenohipofisarias.

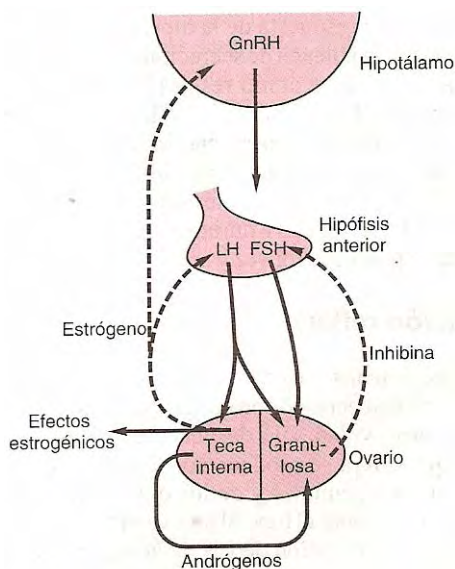


Fig. 7
Regulación por retroalimentación de la función ovárica.
Fuente: Ganong, W.F. Fisiología médica

La función principal de los estrógenos es causar la proliferación celular y el crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y de otros tejidos relacionados con la reproducción y la diferenciación sexual.⁷



Los estrógenos fomentan el desarrollo de los caracteres secundarios en la mujer y provocan el crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, disminución de la viscosidad del moco cervical y desarrollo del sistema de conductos mamarios.⁸

Los estrógenos producen un aumento de la actividad osteoblástica en los huesos, además provocan la fusión temprana de la epífisis con la diáfisis de los huesos largos.

También producen un ligero aumento de las proteínas totales del organismo, en consecuencia promueve un efecto de crecimiento sobre los órganos sexuales, los huesos y algunos tejidos más del cuerpo

El control de los niveles de estrógeno se da por retroalimentación positiva. Los niveles bajos de estrógenos ejercen un efecto inhibitor de la secreción de LH, pero el aumento gradual de la secreción de estrógenos estimula la secreción de LH. (Fig 8)

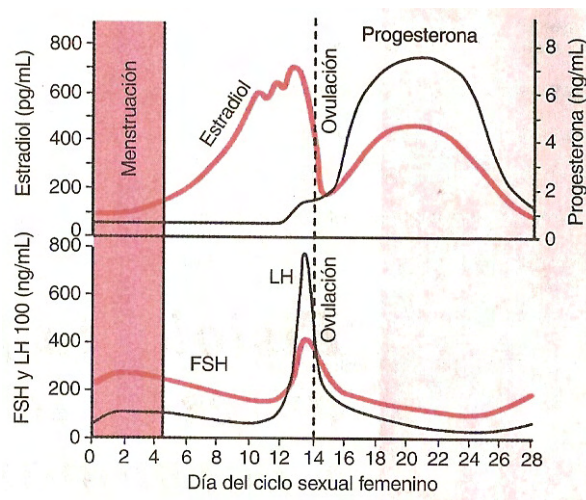


Fig. 8. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino.

Fuente: Guyton A. Tratado de Fisiología Médica.

Después de la menopausia dejan de producirse estos ciclos y disminuye la concentración de los esteroides sexuales.

Los estrógenos alteran también los perfiles de lípidos y ejercen efectos sobre el endotelio vascular.



Por su parte la progesterona tiene como función primordial promover alteraciones secretoras en el endometrio uterino. Además disminuye la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas y el aumento de los alvéolos y los lobulillos mamarios, provocando que las células proliferen, aumenten de tamaño y adopten una naturaleza secretora.

Tanto los estrógenos como la progesterona son transportados en la sangre ligados principalmente a albúmina y a globulinas específicas transportadoras. La unión entre estas hormonas y las proteínas es bastante laxa y permite que sean biodisponibles.

Finalmente el hígado conjuga los estrógenos para formar glucoronidos y sulfatos, y aproximadamente la quinta parte de estos productos es excretada por la bilis, el resto lo es por la orina. Además el hígado metaboliza la estrona en estriol, un estrógeno casi inactivo.

En el caso de la progesterona casi toda se degrada en otros esteroides que carecen de efecto progestágeno.

El pregnadiol es el principal producto final de la degradación de la progesterona por parte del hígado. Aproximadamente el 10% de la progesterona se excreta por la orina.

2.5 Receptores de Estrógenos.

Las hormonas esteroides son liposolubles y pasan a través de la membrana plasmática para ligarse al núcleo.⁹ Los receptores de estrógenos como los de las otras hormonas esteroides son moléculas proteicas presentes en el citosol.

En contraste con los receptores de membrana los receptores de hormonas esteroides son ligados dependientes de factores de transcripción llamados coactivadores. Al ligando vinculante los receptores lo dimerizan y lo trasladan al núcleo, en donde con una gran cantidad de



inhibidores y activadores de la transcripción, inducen o inhiben la transcripción de ciertos genes.

Existen dos tipos de receptores de estrógenos, el receptor de estrógenos: ER α (*estrogen receptor alpha*, ER) y ER β (*estrogen receptor beta*, ER).

Aunque ambos son diferentes genéticamente los dos tipos de receptor poseen homología en la transcripción del ADN (La transcripción del ADN es el primer proceso de la expresión genética. Durante la transcripción genética, las secuencias de ADN son copiadas a ARN mediante una enzima llamada ARN polimerasa. La transcripción produce ARN mensajero como primer paso de la síntesis de proteínas. La transcripción del ADN también podría llamarse síntesis del ARN mensajero).

El ER α es el receptor más ampliamente distribuido y puede expresarse tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos.

El ER β es expresado principalmente por células de los tejidos epiteliales y mesenquimales, incluyendo a los osteoblastos, su expresión en los osteoclastos aún es controvertida.¹⁰

La estimulación del estrógeno sobre los receptores induce la actividad anabólica de los osteoblastos e inhibe la activación de la vía (capítulo IV) por la que los osteoblastos pueden inducir la actividad catabólica de los osteoclastos.

La activación de los receptores de estrógeno en las células progenitoras de osteoclastos disminuye el reclutamiento de osteoclastos, además la activación de los receptores en osteoclastos diferenciados inhibe la actividad de estos y disminuye la resorción ósea.¹¹

Dichos receptores están presentes en todas las células del linaje osteoblástico y osteoclástico.¹²



Las investigaciones recientes indican que los ER alteran la transducción de señales independientemente de la fijación del receptor al DNA. Los ER tienen sitios de expresión específicos y se unen a diversos estrógenos con afinidades diferentes, y por este motivo confieren ciertas acciones selectivas.

Los receptores de las hormonas esteroides interactúan con los nucleosomas (el nucleosoma es una estructura que constituye la unidad fundamental y esencial de cromatina para la transcripción de genes).

Cada vez son más las pruebas de que ciertos receptores nucleares pueden activar o reprimir las vías de transducción de señales proporcionando un mecanismo de comunicación entre la membrana y el núcleo.⁸

La respuesta específicas del tejido causadas por estos agentes en la mama, el hueso y el útero parecen consecuencia de las diversas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción de genes a través de varios mecanismos como el reclutamiento de enzimas que modifican la estructura de la cromatina, interacciones de otros factores de la transcripción sobre el gen diana y con interacciones directas con componentes del aparato general de la transcripción para potenciar la velocidad de la transcripción mediada por la polimerasa II del ácido ribonucleico.⁴

La fijación relativamente promiscua de los estrógenos sintéticos naturales a los ER ha permitido el desarrollo de moduladores selectivos de este receptor conocidos como SERM (*selective estrogen receptor modulators*) como el raloxifén. Estos moduladores tienen importancia clínica y terapéutica al inhibir la resorción ósea en el tratamiento de la osteoporosis.⁴



CAPÍTULO III.

HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ÓSEO.

3.1 Características.

El tejido óseo al igual que el cartílago son tipos especializados de tejido conectivo, debido a la calcificación de sus componentes extracelulares adquiere la dureza que lo caracteriza dándole la estructura y fortaleza necesarias para cumplir la función de órgano de sostén, sirviendo como sitio de inserción muscular y brindando rigidez al organismo con el fin de protegerlo de la fuerza de gravedad.

El esqueleto posee una importante función protectora al rodear y proteger órganos vitales como el cerebro, la medula espinal, parte de los órganos del tórax y del abdomen.³

Otra de sus funciones es servir como eslabón en la homeostasis del calcio siendo el reservorio del 99% de este mineral en todo el organismo.

3.1.1 Clasificación.

Los diferentes tipos de hueso son: Hueso entretejido, hueso laminar, hueso compuesto y hueso fasciculado.⁹

Hueso Entretejido. El hueso de este tipo es de estructura variable: relativamente débil, desorganizado y mal mineralizado. Desempeña un papel importante en la curación de heridas al promover un relleno rápido de defectos óseos y aportar la continuidad para fracturas y segmentos de osteotomía, además de servir como refuerzo para hueso debilitado por cirugías o traumatismos.

Hueso Laminar. El hueso laminar es un tejido fuerte altamente organizado y de mineralización abundante. En él, la hidroxiapatita es depositada por los osteoblastos en lo que se conoce como mineralización primaria.



La mineralización secundaria es un proceso físico que requiere varios meses de desarrollo y en el que los cristales aumentan de tamaño.

Hueso Compuesto. El hueso compuesto también es conocido como *composite* y es formado por el depósito de hueso laminar en un enrejado de hueso entretrejido, por lo que es relativamente resistente. Aunque tiende a soportar bien las cargas eventualmente es remodelado para formar osteonas secundarias.

Hueso Fasciculado. Es una adaptación funcional de la estructura laminar para la fijación de ligamentos y tendones. Para este propósito posee estrías perpendiculares al hueso fasciculado.⁹

Macroscópicamente el tejido óseo se organiza en los huesos de dos maneras distintas: Tejido óseo compacto y Tejido óseo esponjoso.⁷

El tejido óseo compacto es también llamado hueso cortical, formado por una masa compacta sin espacios visibles.

El tejido óseo esponjoso forma al hueso trabecular en forma de finos listones u hojas, llamadas trabéculas. Dichas trabéculas se entrecruzan en distintas direcciones formando un reticulado esponjoso. En los espacios vacíos de tipo intercomunicante del reticulado, se alberga la médula ósea.

Los huesos se componen de tejido óseo cortical y trabecular en cantidades y distribución variable. En huesos largos como el humero y la tibia, la diáfisis es abundante en tejido óseo compacto rodeando al espacio medular.

Los extremos de los huesos largos o epífisis se componen de tejido óseo esponjoso que en su parte más externa posee una fina capa de hueso compacto.



Las superficies articulares están recubiertas por una capa de cartílago hialino denominada cartílago articular, en este caso el espacio medular de la diáfisis se comunica con los espacios de la sustancia esponjosa de la epífisis.

En los periodos de crecimiento la diáfisis está separada de cada epífisis por un disco de cartílago, conocido como disco epifisario, donde se produce el crecimiento longitudinal del hueso.⁷

3.2 Periostio y Endostio.

Los huesos están rodeados de una capa de tejido conectivo denso llamado periostio.

El periostio se compone de una capa externa y de una capa interna. La capa interna es de tejido conectivo laxo vascularizado, en el que se localizan las células formadoras de hueso y sus precursores, las células osteoprogenitoras inactivas desde el punto de vista osteogénico. Por lo tanto la capa interna del periostio posee potencial para formar hueso. Después de finalizado el periodo de crecimiento, los osteoblastos se transforman en este tipo de células de recubrimiento óseo (*bone lining cells*) sin actividad osteogénica que forman una capa plana sobre la superficie ósea. La porción profunda del periostio mantiene el potencial para formar hueso. En caso de fractura ósea las células osteoprogenitoras se diferencian en osteoblastos que permiten la formación de nuevo tejido óseo.

La capa externa del periostio se compone de tejido conectivo denso y contiene escasos vasos sanguíneos de mayor tamaño que se ramifican hacia los conductos de Volkman (Fig. 9). Las fibras de Sharpey son haces de colágeno que pasan de la capa externa a la parte interna del hueso y se anclan al periostio subyacente.³

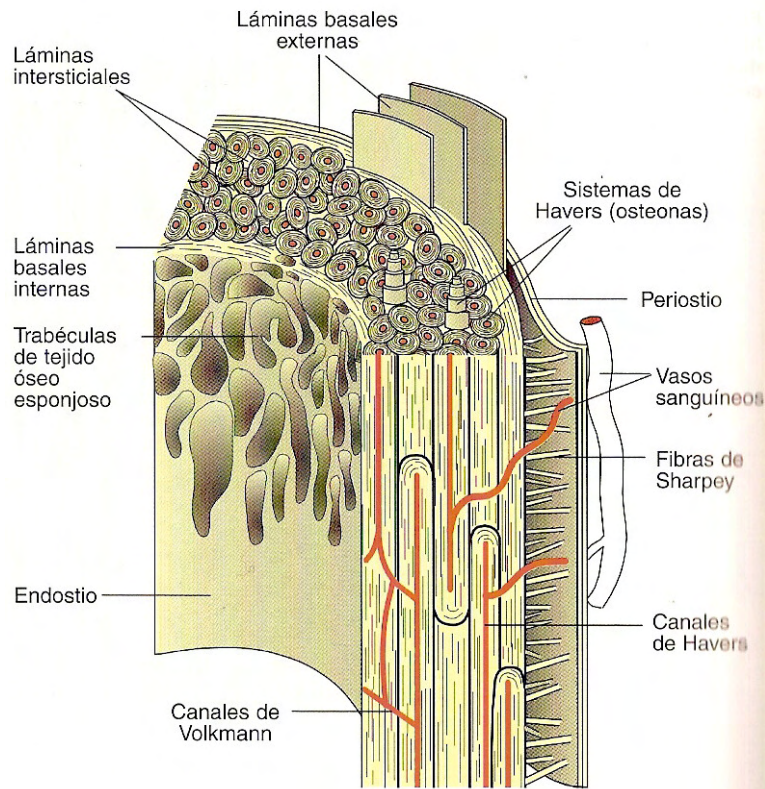
El endostio es una capa de tejido conectivo rico en células que recubre por dentro el espacio medular y los espacios de la sustancia esponjosa.



El endostio es mucho más fino que el periostio y se compone de una única capa de células planas de recubrimiento óseo que cubren la superficie del hueso sobre las trabéculas esponjosas y el espacio medular, además de los conductos de Havers y de Volkmann. También se pueden encontrar células osteroprogenitoras.⁷

Fig. 9
Dibujo
esquemático de
una diáfisis de
hueso largo.

Fuente:
Geneser, F.
Histología.



3.3 Matriz Ósea Extracelular.

La matriz ósea extracelular se compone de una matriz orgánica y de sales inorgánicas. El hueso compacto está formado en un 30% por matriz extracelular y en un 70% por sales inorgánicas. En el hueso recién formado el porcentaje de matriz orgánica puede ser mayor.



3.3.1 Matriz Orgánica.

La matriz orgánica esta formada por fibras de colágeno incluidas en sustancia fundamental, de la que el colágeno representa el 90% de toda la matriz y le da características eosinófilas.

Las fibras de colágeno en el tejido óseo se componen fundamentalmente por colágeno del tipo I el más abundante en el tejido conectivo del organismo.

La dureza y resistencia del hueso a la compresión se deben en gran medida a las sales inorgánicas, mientras que las propiedades de tipo elástico están dadas en función de las fibras de colágeno.

El tejido óseo muestra la presencia de proteoglicanos, en especial compuestos de condroitinsulfato y pequeñas cantidades de hialuronano. Además hay moléculas que han sido relacionadas con los procesos de calcificación, una de ellas es la osteocalcina o BGP (*bonne gla protein*), que es la proteína diferente al colágeno más abundante en el tejido óseo del adulto.

La osteocalcina es producida por los osteoblastos y es dependiente de la presencia de vitamina K. Su producción esta regulada por el 1,25-dihidroxicolecalciferol (la forma activa de la vitamina D). Parte de la osteocalcina secretada pasa al torrente sanguíneo por lo que su concentración sérica sirve como referencia del grado de formación de tejido óseo.²

La osteocalcina sólo es producida por el tejido óseo.

Los osteoblastos también producen osteonectina, una glucoproteína adhesiva del mismo tipo que la fibronectina y la condronectina. Se une a las superficies celulares y a los componentes de la matriz en especial de la hidroxiapatita.



3.3.2 Componentes Inorgánicos.

Dentro de los componentes inorgánicos del tejido están formados por depósitos de fosfato de calcio cristalino. Los cristales son casi idénticos a los del mineral Hidroxiapatita cuya fórmula general es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Los cristales poseen la forma de varas finas de unos 3nm de espesor y hasta 60nm de largo. Los cristales se disponen en paralelo, en relación con las fibras de colágeno.⁹

El tejido óseo contiene algunos iones de elementos como el magnesio, potasio, sodio, además de carbonato y citrato.

3.4 Histología del tejido Óseo.

Histológicamente el hueso compacto está compuesto por sustancia intercelular conocida como matriz ósea distribuida en forma de láminas de unos 3 μm de espesor.

Las células óseas son conocidas como osteocitos y se encuentran en espacios pequeños y alargados conocidos como lagunas, poseen prolongaciones finas que pasan por canales estrechos conocidos como canalículos, los cuales desembocan perpendicularmente en las lagunas anastomosándose con los canalículos de las lagunas adyacentes y con canales ricos en vasos sanguíneos.

Es así como los osteocitos pueden intercambiar sustancias por difusión dentro de la escasa cantidad de líquido tisular que rodea las prolongaciones en los canalículos, debido a que la difusión es imposible dentro de la matriz calcificada.

En el hueso compacto la disposición de las láminas es concéntrica alrededor de canales longitudinales de hueso denominados conductos de Havers, dichos conductos forman los sistemas de Havers u osteonas corticales. La osteona representa la unidad estructural del tejido óseo se designa BSU (*bone structural unit*).⁷



Los conductos de Havers miden en promedio unos $50\mu\text{m}$ de diámetro, y cada conducto contiene uno o dos capilares, además de vasos linfáticos, fibras nerviosas y tejido conectivo.

Una osteona cortical contiene alrededor de 15 láminas que en un corte transversal se visualizan como anillos concéntricos rodeando al conducto de Havers.

Las láminas se componen de fibras de colágeno que transcurren en paralelo a cada lámina, pero con diferente dirección entre láminas adyacentes.

Cada osteona forma un cilindro longitudinal en el tejido óseo y además de los sistemas de Havers pueden observarse zonas irregulares de tejido, denominadas láminas intersticiales que son restos de osteonas degradadas.

Por debajo del periostio y del endostio se encuentra una delgada capa de láminas denominadas láminas basales externa e interna que transcurren paralelas a la superficie de la diáfisis y los sitios donde los distintos sistemas laminares se encuentran hay límites denominados líneas de cemento que contienen escasas fibras de colágeno no calcificadas.

Los canales de Volkman comunican a los conductos de Havers entre sí con la superficie interna y externa del hueso atravesando el tejido óseo en sentido transversal. No están rodeados de láminas concéntricas por lo que permiten la comunicación entre el periostio y el endostio.

El tejido óseo trabecular también está compuesto de láminas que no forman sistemas de Havers ya que no tiene conductos de Volkman, de Havers o vasos sanguíneos.

El elemento básico del tejido óseo trabecular es la osteona trabecular que tiene la forma de un disco plano de unos $70\mu\text{m}$ y una longitud promedio de $600\mu\text{m}$ y está formado por cerca de 20 láminas que tienen una dirección paralela a la superficie del disco.⁷

El espesor de las trabéculas varía entre 10 y $400\mu\text{m}$. En los huesos sometidos a carga las trabéculas son más gruesas en la dirección de la



compresión. Las trabéculas más delgadas están compuestas de una única osteona con ambas superficies orientadas hacia el espacio medular recubiertas por endostio, mientras que las osteonas de mayor grosor se componen de varias osteonas trabeculares con líneas de cemento intermedias.

La nutrición de los osteocitos del tejido óseo trabecular se produce por difusión desde la superficie de la cubierta por endostio a través de los canalículos comunicantes.

3.5 Células Óseas.

Existen 5 tipos de células presentes en el tejido óseo: las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos, las células de recubrimiento óseo y los osteoclastos.⁷ (Fig.10)

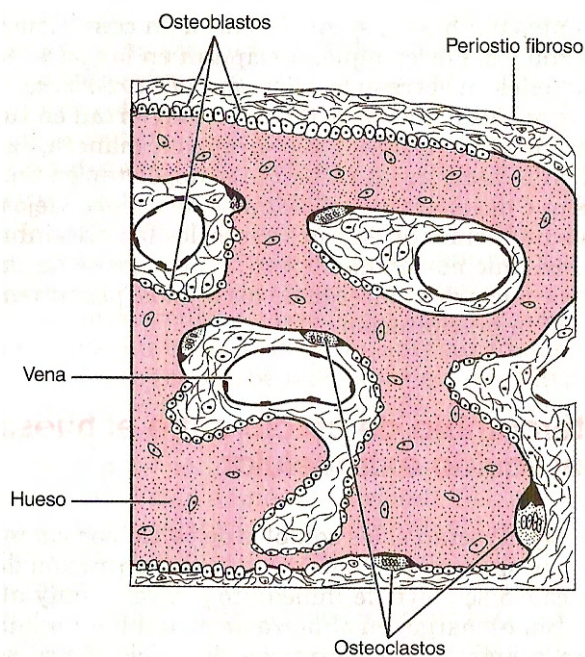


Fig.10.
Osteoblastos y
Osteoclastos.
Fuente:
Guyton, A. Tratado de
Fisiología Médica.

3.5.1 Células Osteoprogenitoras.

Las células osteoprogénitoras se diferencian de las células mesenquimáticas más primitivas. La célula madre mesenquimática pluripotencial da lugar a las células osteoprogenitoras que también tiene



la capacidad de diferenciarse a fibroblastos, condrocitos, adipocitos, células musculares y células endoteliales y se denomina *CFU-F* (*fibroblast colony forming unit*).⁷

Las células osteoprogenitoras parecen en el mesénquima fetal cerca de los centros de osificación, en el endostio y en la capa profunda de periostio después del parto y durante el resto de la vida postfetal. Se asemejan a los fibroblastos pues poseen núcleos ovalados claros y citoplasma claro con límites irregulares. Durante la formación del hueso las células osteoprogenitoras se dividen y desarrollan a células formadoras de hueso u osteoblastos.

3.5.2 Osteoblastos.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso, es decir que sintetizan y secretan matriz ósea orgánica (fibras de colágeno, proteoglucanos y las moléculas pequeñas como osteocalcina, osteonectina y osteopondina). En las zonas con formación de hueso a menudo los osteoblastos forman una capa semejante a un epitelio de células cúbicas sobre la superficie del tejido óseo recién formado. Están en contacto entre sí mediante cortas prolongaciones delgadas unidas por nexos. El núcleo suele estar localizado en la porción de las células orientadas en dirección opuesta al hueso recién formado. El citoplasma es muy basófilo y se puede distinguir un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y un notable aparato de Golgi (Fig. 11). El citoplasma contiene una gran cantidad de fosfatasa alcalina secretada por los osteoblastos y que posiblemente tiene importancia en el proceso de mineralización.⁷

Los osteoblastos tienen gran importancia en el proceso de mineralización en función de las vesículas de matriz liberadas por osteoblastos.

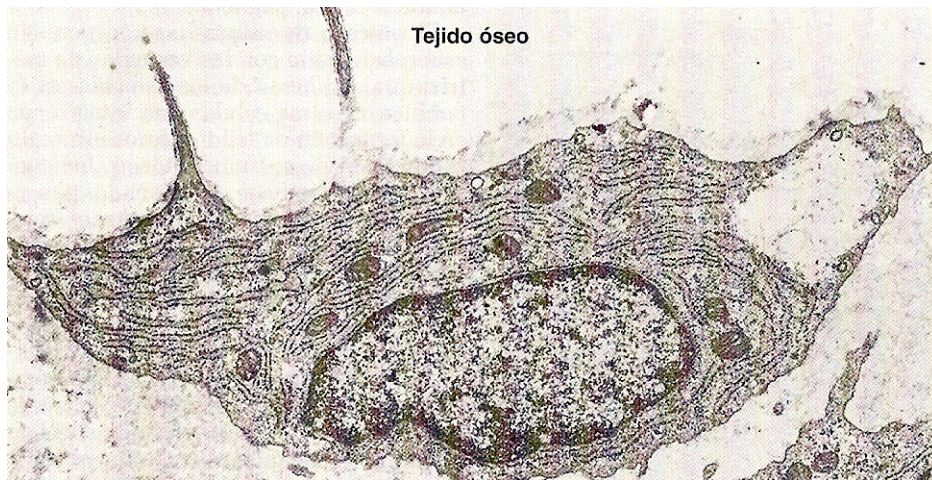


Fig 11. Osteoblasto.

Fuente: Geneser, F. Histología.

Los osteoblastos son células capaces de secretar citocinas y factores de crecimiento de efecto local sobre la formación y resorción de hueso, entre ellas la interleucina-1 (en un principio denominada factor activador de osteoclastos), interleucina-6 e interleucina-11, todas estimulan la formación de osteoclastos y su papel es sumamente importante en el contexto de esta tesina de investigación.

La producción de estos factores es favorecida por hormonas circulantes como la hormona paratiroidea y el 1,25-dihidroxicolecalciferol para los cuales se ha demostrado la existencia de receptores en los osteoblastos, otros mediadores sobre la formación o resorción de hueso son IGF-I (*Insulin-like growth factor*) y las prostaglandinas, entre ella PGE2 que en conjunto con la hormona paratiroidea, estimula producción de IGF-1.

Los osteoblastos producen también TGF-beta (*transforming growth factor beta*) que atrae por quimiotaxis a las células osteoprogenitoras, estimulando la maduración osteoblástica y favoreciendo la producción de matriz, dichos efectos contribuyen a incrementar la formación de hueso, al mismo tiempo que inhiben la actividad de los osteoclastos, y las células osteoblásticas secretan como respuesta TGF-beta que los estimula en forma autocrina a incrementar la producción máxima. Las células del



estroma de la médula ósea no sólo dan origen a las células osteoprogenitoras en la vida fetal y durante el periodo de crecimiento, también durante la vida adulta, dicho reclutamiento de las células osteoprogenitoras es también estimulado por las proteínas modeladoras óseas BMP (*bone modelling proteins*) producidas por las células del estroma.

Las BMP estimulan la diferenciación terminal de los osteoblastos, favoreciendo la formación de hueso. La consecuencia es la regulación paracrina local autocrina y la acción de hormonas circulantes sobre la formación de hueso.

Durante la formación de hueso se ubica alrededor del 10% de los osteoblastos del tejido óseo recién formado y se transforman en osteocitos, mientras que los osteoblastos restantes se transforman en células de recubrimiento óseo al finalizar el proceso.

Estas células mantienen el contacto con los osteocitos mediante las prolongaciones en los canalículos aun unidos por nexos. De este modo es posible que el transporte transcelular de sustancias captadas por las células de recubrimiento óseo, hacia los osteocitos.

Los nexos permiten la comunicación entre osteocitos y las células de recubrimiento óseo, evento que se considera importante para iniciar la remodelación de tejido óseo.⁷

3.5.3 Osteocitos.

El osteocito es considerada la verdadera célula ósea. Los osteocitos emiten finas prolongaciones por los canalículos donde se originan a partir de osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada. La transformación es caracterizada por una degradación paulatina del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi. Es posible que los osteocitos jueguen un papel de comunicación entre el estado interior del hueso y la superficie, es decir hacia las células de recubrimiento y también los osteoclastos. Los osteocitos tienen la capacidad para



registrar campos piezoeléctricos, es decir, diferencias de potencial generados en la deformación mecánica del hueso. Es posible que los osteocitos intervengan en el mantenimiento de la calidad del tejido óseo dado que la señal a la superficie facilita la remodelación.

Las células de recubrimiento óseo se originan a partir de osteoblastos que han finalizado la formación de hueso y recubren como una capa de epitelio plano simple todas las superficies óseas internas y externas en las que no hay actividad de osteoblastos u osteoclastos.

Esta capa de células inactivas tiene gran importancia por que descansa sobre una capa muy delgada de osteoide que es matriz ósea no mineralizada, por lo tanto la resorción ósea nunca ocurre sobre las superficies recubiertas por osteoide o matriz ósea no mineralizada como el colágeno, por lo que es necesario eliminar esta capa antes de que los osteoclastos entren en contacto con el tejido óseo mineralizado y comiencen con la resorción.

La eliminación de esta capa tiene lugar cuando las células de recubrimiento óseo se activan, posiblemente ante una señal de los osteocitos a través de los nexos, y secretan la enzima colagenasa necesaria para eliminar la capa superficial no mineralizada. Una vez degradada la capa se retrae y da paso a los osteoclastos.

3.5.4 Osteoclastos.

Los osteoclastos son las células que degradan hueso. Son células gigantes multinucleadas de tamaño y forma muy variable, con un diámetro máximo de unos 100 μ m. Por lo general contienen 5 a 10 núcleos, pero no puede haber hasta 50 en una sola célula. El citoplasma de los osteoclastos jóvenes es basófilo pero con el tiempo tiende a la acidofilia.⁷

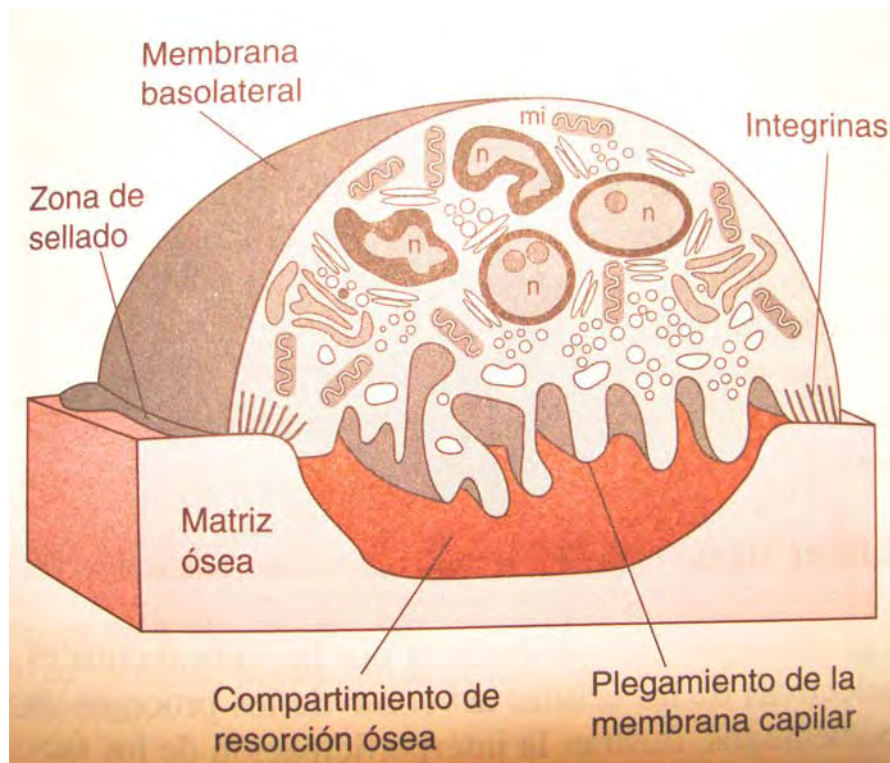


Fig 12. Osteoclasto.
Fuente: Ganong, W.F. Fisiología médica.

Los osteoclastos se encuentran en cavidades sobre la superficie del hueso, conocidas como laguna de Howship (Fig. 13) y en cavidades orientadas al tejido óseo resorbido por los osteoclastos se distingue un rayado radial irregular. Mediante microscopia electrónica se ha comprobado que dicha superficie presenta un borde fruncido, compuesto de profundos plegamientos y bolsas de plasmalema. Entre los pliegues y las bolsas se distinguen cristales de mineral óseo.¹¹

El citoplasma contiene varios complejos de Golgi, numerosas mitocondrias y suele estar lleno de vacuolas. Dichas vacuolas son lisosomas primarios, dado que dan reacción histoquímica positiva para la fosfatasa ácida. Los osteoclastos tienen capacidad para secretar las enzimas lisosomales debido a la presencia de fosfatasa ácida fuera de la célula entre el borde fruncido y el hueso.



Fig. 13. Laguna de Howship.

Fuente: Geneser, F. Histología.

Las hormonas lisosomales se vacían hacia un espacio cerrado, el espacio subosteoclástico cerrado en la periferia por una zona anular, el espacio de sellado. La membrana celular del osteoclasto está aquí firmemente unida a la matriz ósea mediante moléculas de adhesión incluidas en ella. El líquido extracelular del espacio subosteoclástico tiene un pH alrededor de 4, que se alcanza con una ATPasa localizada en el plasmalema del borde fruncido que bombea protones hacia el exterior del espacio subosteoclástico. De esta manera se activan las enzimas lisosomales que degradan la matriz ósea orgánica, mientras que el líquido ácido disuelve el mineral óseo. El bloqueo de la ATPasa que bombea protones mediante venenos enzimáticos específicos bloquea a la vez la resorción. En el citoplasma cerca del borde fruncido se ha demostrado la presencia de la enzima anhidrasa carbónica, catalizadora de la formación de ácido carbónico a partir de anhídrido carbónico y agua, tras lo cual se liberan protones por disociación del ácido carbónico. Durante la degradación del tejido óseo, los osteoclastos son capaces de fagocitar los osteocitos, el colágeno y el mineral. Tras el final de la resorción se cierra la superficie ósea libre con una línea de cemento que se forma inmediatamente



después, y el osteoclasto con movimiento activo, se desplaza por la superficie del hueso para comenzar una posible nueva resorción.

El reclutamiento y actividad de osteoclastos es estimulada por citocinas secretadas por los osteoblastos, en especial IL-1, IL-6 e IL-11.

Los osteoclastos se forman a partir de otra célula madre, distinta de la línea de los osteoprogenitores, los osteoblastos y los osteocitos. A partir de las células madre de los granulocitos y macrófagos de la médula ósea (*CFU-GM*), que se diferencia en la célula progenitora de osteoclastos. Estas células llegan hasta el tejido óseo por medio del torrente sanguíneo, o por migración directa y se ubican allí, donde se diferencian en preosteoclastos, que aún son mononucleados. Durante el proceso de diferenciación también hay proliferación. Los preosteoclastos se fusionan y forman osteoclastos multinucleados maduros. Los preosteoclastos también tienen capacidad de resorción ósea, aunque en menor grado que los osteoclastos maduros, además producen fosfatasa ácida resistente a tartratos TRAP (*tartate resistant acid phosphatase*).

La diferenciación y la fusión final con formación de osteoclastos y desarrollo del borde fruncido es estimulada por varias moléculas señal, de las cuales tienen especial importancia la IL-6 y la IL-11.

El reclutamiento de osteoclastos hacia la zona que rodea el hueso en el que va a iniciar resorción implica que los precursores mononucleares sean guiados hacia la localización correspondiente. Se cree que los osteocitos y las células de recubrimiento óseo desempeñan un papel importante en este proceso.

Existen dos tipos de Osteoclastos:

Un tipo de osteoclasto es formado por la unión de células indiferenciadas del mesénquima en presencia de un exceso de cortisol o corticosteroides.



Estos muestran actividad citoplasmática considerable. Los osteoclastos de este tipo permanecen en un solo sitio unido a las células vecinas.

El segundo tipo de osteoclastos tienen movimiento libre y vienen de macrófagos. Estas células son formadas en la médula ósea y poseen capacidad fagocítica y aumentan de tamaño mientras los macrófagos se fusionan para formarlos. Este proceso de fusión es inhibido por los corticoesteroides y por el cortisol, pues estos agentes catabólicos evitan el movimiento libre de los osteoclastos. La presencia de hormona paratiroidea (PTH) es necesaria para que exista coalición de macrófagos con el fin de formar osteoclastos. Cuando hay un exceso de hormona paratiroidea los osteoclastos presentan actividad exacerbada.

Tras finalizar el proceso de resorción ósea es muy posible que el osteoclasto muera por apoptosis.

3.6 Proceso de Mineralización Ósea.

El depósito de sales minerales en la matriz orgánica del cartílago y el tejido óseo se denomina mineralización o calcificación.

Aproximadamente 20 días después de que se forme el osteoide se forma un depósito de fosfato de calcio amorfo, que posteriormente se transforma en hidroxapatita cristalina. La combinación de proteoglucanos y colágeno en el osteoide representa un mecanismo de captación de calcio de la fase acuosa circundante. Los osteoblastos secretan gran cantidad de fosfatasa alcalina que por su actividad libera iones de fosfato, que en parte causan movimiento local del pH hasta alcanzar niveles básicos que favorecen el depósito de calcio al incrementar la solubilidad del fosfato de calcio, lo que parece contribuir a su depósito. Hay evidencias que sugieren que el colágeno contribuye como regulador del proceso de mineralización, mientras que el fosfato de calcio precipita el calcio sobre la superficie de las fibras de colágeno.⁷



El proceso de mineralización esta relacionado con las vesículas de matriz liberadas por los osteoblastos y los condrocitos del cartílago, además de los odontoblastos y los ameloblastos en los dientes.

Las vesículas de secreción tienen un interior electrodensito y pueden ser observadas al principio del proceso de mineralización conteniendo fosfatasa alcalina y finos cristales de fosfato de calcio, entre otros componentes.

Sin embargo hay controversia sobre el papel que juegan las vesículas de matriz y se considera que probablemente induzcan el depósito inicial de fosfato de calcio amorfo, aunque el proceso posterior de mineralización parece depender de las fibras de colágeno.

En el tejido óseo se deposita alrededor del 80% del total del mineral óseo al cabo de 3-4 días, proceso denominado calcificación primaria, mientras que la mineralización completa está dada por un proceso conocido como mineralización secundaria durante el cual el cristal de hidroxiapatita crece en tamaño por intercambio de agua ligada a los cristales del mineral en un periodo de 3 a 4 meses.



CAPÍTULO IV.

MECANISMOS DE REMODELACIÓN ÓSEA.

4.1 Depósito y Absorción de Hueso.

El hueso se adapta al entorno y al medio ambiente mecánico por alteraciones que pueden ocurrir en la masa del hueso, en su distribución geométrica, en la organización de la matriz y en la orientación del colágeno a nivel de las laminillas.

Además de los elementos antes mencionados también influyen de forma significativa la maduración, función, envejecimiento y procesos patológicos.

Las contingencias mecánicas y funcionales a las que esta sometido el hueso obligan a que este se deposite continuamente por los osteoblastos, y sea reabsorbido en las zonas con actividad osteoclástica.

Tanto el hueso cortical como el hueso esponjoso se adaptan y renuevan a través de dos mecanismos: el modelado y el remodelado óseo.⁷

4.2 Modelación Ósea.

Durante todo el proceso de crecimiento los huesos mantiene su forma externa. Esto se debe a que durante todo el periodo de desarrollo además del crecimiento longitudinal o de tamaño en los huesos cortos, tiene lugar una modelación de la superficie extrema e interna del hueso, dado que se deposita y se reabsorbe tejido óseo en distintas zonas.

La formación de hueso se produce por actividad osteoblástica, mientras que la resorción es llevada a cabo por los osteoclastos, pero la modelación se caracteriza por que las dos actividades son independientes entre si con predominio de la primera.



Se dice que los procesos no están acoplados a diferencia de la actividad coordinada y equilibrada de la remodelación. El predominio de la relación de tejido óseo conduce al incremento constante de la masa ósea en el periodo de crecimiento hasta alcanzar un valor máximo de “masa ósea pico”, a los 20 o 25 años, es decir cuando el esqueleto adquiere su tamaño y forma definitivos.

Posteriormente se realiza otro proceso en el tejido óseo la remodelación por el cual se reemplaza el tejido óseo a cambio de tejido nuevo.⁷

4.3 Remodelación Ósea.

La remodelación del esqueleto es determinante para su mantenimiento óptimo, es un proceso que comienza en la infancia por lo que tiene lugar paralelamente a la modelación durante el periodo de crecimiento. Se estima que aproximadamente el 10% de el esqueleto es renovado cada año.¹¹

El hueso trabecular se remodela con mayor frecuencia que el hueso cortical esto explica por que las enfermedades metabólicas del hueso como la osteoporosis son observadas en huesos comparativamente abundantes en cantidades de hueso trabecular como la cadera.

La resorción y la formación ósea no ocurren al azar, toman lugar al momento en que las unidades multicelulares óseas se organizan en la unidad remodeladora ósea.

4.3.1 Eliminación del Osteoide.

El proceso de remodelación en las unidades óseas multicelulares comienza con la resorción osteoblástica. No obstante la formación y reclutamiento de osteoclastos son controlados por los osteoblastos que cubren las superficies óseas.



Los osteoblastos inactivos llamados también células de recubrimiento óseo y los preosteoblastos son los principales precursores de la activación osteoclástica.

Aún es desconocido que tipo de células inducen el cambio en la función osteoblástica a células de recubrimiento, sin embargo está ampliamente documentada la influencia de la intensidad y duración de las cargas.

Una cantidad baja de cargas propicia la pérdida ósea al disminuir la actividad anabólica de los osteoblastos e incrementar la actividad catabólica osteoclástica. Las cargas intensas incrementan la densidad mineral ósea así como la actividad anabólica de los osteoblastos. Dos ejemplos comúnmente citados son la disminución de la densidad mineral que es observada en los vuelos espaciales (de aproximadamente 2% al mes) y el incremento de la densidad mineral (35% por mes) en los brazos de los jugadores de tenis.¹¹

Las superficies de todos los tejidos óseos están cubiertas por capas de epitelio plano simple formado por osteoblastos que han finalizado la formación de hueso. La activación del ciclo de remodelación comienza con la degradación por parte de los osteoblastos del osteoide no mineralizado que existe entre la capa de células de recubrimiento y el hueso mineralizado.

Esta degradación del osteoide es necesaria ya que el osteoclasto solamente puede adherirse al hueso mineralizado.

4.3.2 Activación de Osteoclastos.

A continuación los osteoblastos incrementan la secreción de RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) y el factor estimulante de las colonias de macrófagos M-CSF (*Mononuclear phagocyte colony-stimulating factor*) (Fig. 14).

El factor nuclear RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) es miembro de la superfamilia de ligandos del FNT



(*Factor de Necrosis Tumoral*). Esta molécula es un polipéptido de 317 aminoácidos. Su mayor producción en el hueso y en la medula ósea, está dado por células estromales de medula ósea, osteoblastos, condrocitos, células del mesénquima, periostio, osteoclasto, células endoteliales y células T. También se ha encontrado el RNAm del RANKL en tejidos como el cerebro, corazón, riñón, músculo esquelético y piel. Su producción es mayor en células estromales indiferenciadas, mientras que es reducida en células mesenquimales multipotenciales.

El gen promotor de RANKL contiene elementos que responden a glucocorticoides y a vitamina D, como también al *factor esencial de transcripción osteoblástica (cbfa-1)*.

En experimentos *in vitro* el RANKL demostró estimular la diferenciación, supervivencia y fusión de células precursoras osteoclasticas para activar osteoclastos maduros y para prolongar su lapso de vida por inhibición de la apoptosis, de esta manera aumenta el número de osteoclastos capaces de formar lagunas de resorción.

Otros factores como el *factor transformante beta* y la prostaglandina E2 (*PGE2*) pueden cooperar con la acción del RANKL.

La administración parenteral de RANKL recombinante (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B recombinante*) en ratones *in vivo* provocan osteoporosis severa asociada con aumento de la actividad osteoclastica, pérdida ósea rápida y severa hipercalcemia.

En contraste, ratones deficientes en RANKL tienen severa osteopetrosis, alteración de la erupción dentaria y falta de osteoclastos maduros, indicando que el RANKL es requerido para la activación y diferenciación osteoclastica¹³.

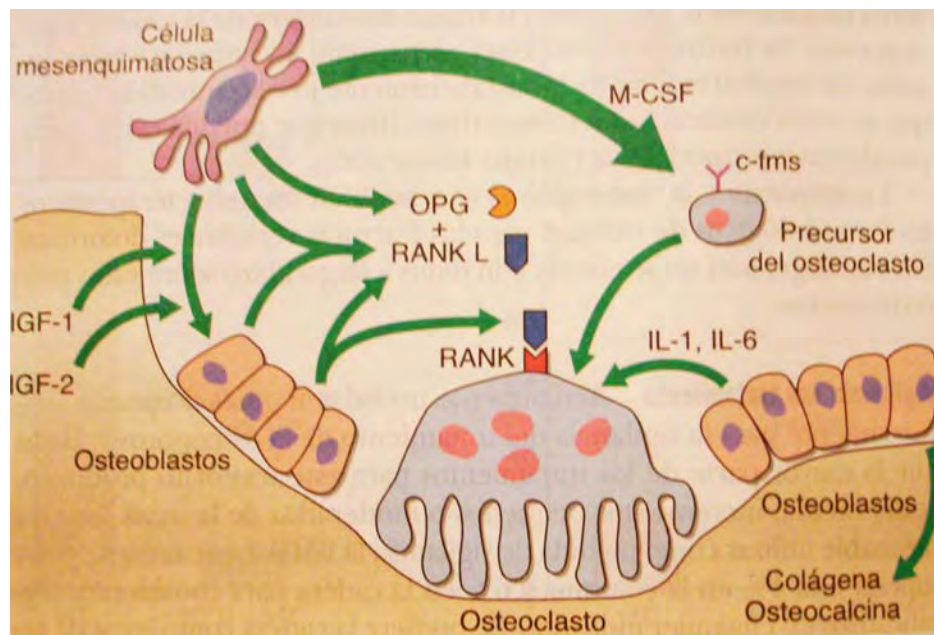


Fig. 14. Factores que promueven la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos. Vía del RANK.

Fuente: Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna.

Su producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Como resultado permite la expansión de la masa osteoclástica activa, capaz de formar sitios de resorción ósea.¹⁴

El RANK (*Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), una proteína transmembrana expresada por los osteoclastos.

Esta proteína de 616 aminoácidos, tiene su expresión limitada a los osteoclastos, células B y T, células dendríticas y fibroblastos. La activación del RANK (*Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) induce la osteoclastogénesis *in vitro*. En modelos *in vivo* la presencia de RANK es esencial para la diferenciación y activación osteoclástica (Fig 15). Ratones transgénicos con sobreexpresión de RANK exhiben un fenotipo osteopetrótico y la osteoclastogénesis disminuida.



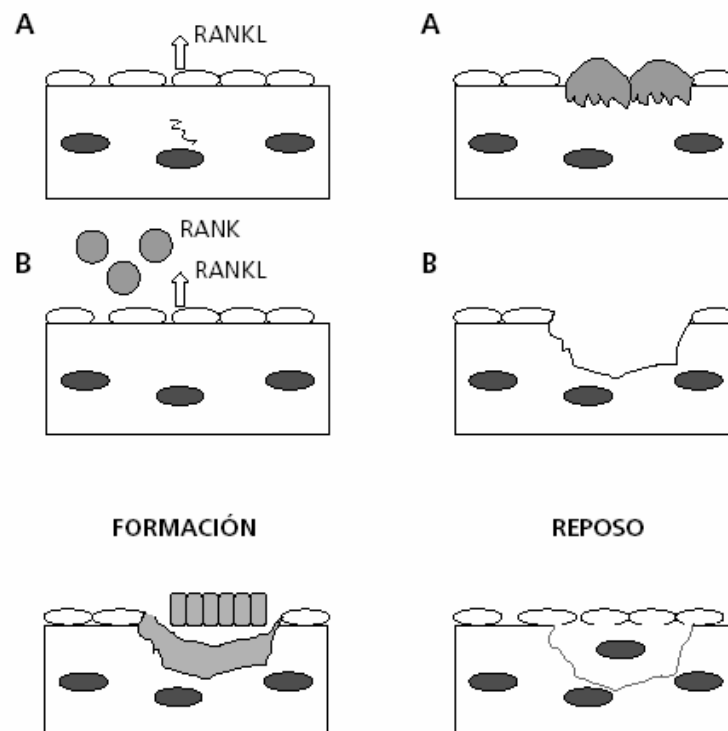
La expresión del RANK (*Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) sobre células osteoclasticas es estable y con una pequeña regulación por agentes osteotrópicos.¹³

Durante la activación osteoblástica disminuye la secreción de osteoprotegerina (*osteoprotegerin OPG*), la OPG es un factor inhibidor de la osteoclastogénesis miembro de la familia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral (*TNF*). No tiene dominio transmembrana y es un pro péptido de 401 aminoácidos. A diferencia del RANKL y el RANK (*Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) cuya expresión es restringida, la osteoprotegerina es expresada en altas concentraciones por una amplia variedad de tejidos y tipos de celulares.

En el hueso, la osteoprotegerina es principalmente producida por células de la línea osteoblástica, con aumento de la producción en células más diferenciadas.¹⁵

Fig. 15. Formación de Osteoclastos.

Fuente: Mandalunis P.M. Remodelación ósea. Actualizaciones en Osteología





La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo, actúa neutralizando el RANKL. *In vitro* la osteoprotegerina inhibe la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras osteoclasticas, bloqueando la activación de osteoclastos maduros e induciendo su apoptosis (Fig. 16).

La sobreexpresión de osteoprotegerina en ratones transgénicos es asociado con severa osteopetrosis, similar a lo que sucede en ratones sin RANK y sin RANKL. En contraste, la disminución de la expresión de OPG se asocia a severos cuadros de osteoporosis, aumento de la actividad osteoclastica, como así también calcificación arterial severa, lo que indica el papel protector de la osteoprotegerina en el sistema vascular.

La administración parenteral de OPG recombinante en roedores normales produce aumento de la masa ósea y previene la pérdida ósea inducida por ovariectomía.

La unión del RANK (*Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) con su ligando RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos. Este proceso requiere de contacto célula-célula.¹⁴

Simultáneamente con la activación del receptor c-Fms (*Macrophage colony-stimulating factor receptor*) por su ligando M-CSF (*Mononuclear phagocyte colony-stimulating factor*) comienza la fusión de las células mononucleares progenitoras de osteoclastos para formar Osteoclastos latentes.

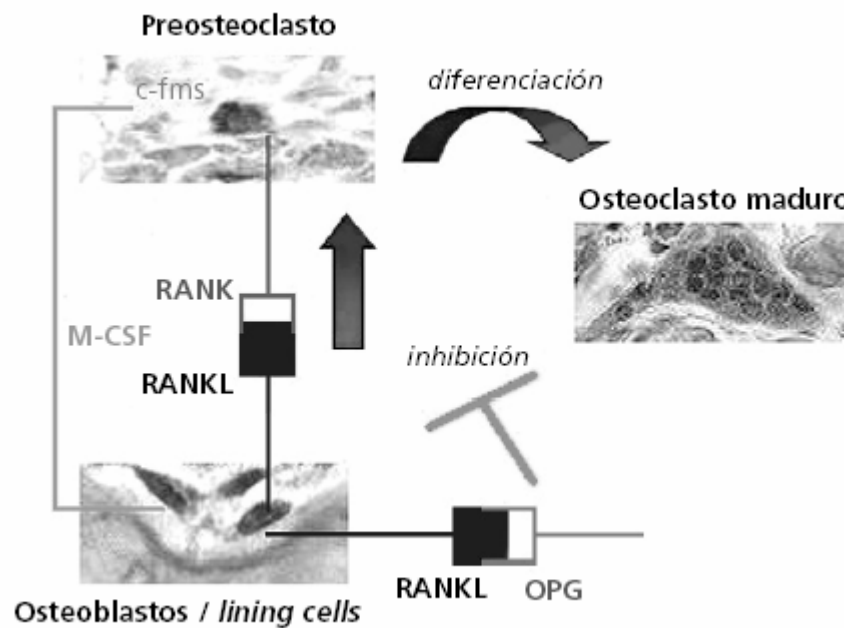


Fig. 16. Inhibición de la Osteoprotegerina.

Fuente: Mandalunis P.M. Remodelación ósea. Actualización en Osteología

4.3.3 Resorción Osteoclástica

El paso final en la activación del proceso de remodelación ósea es la retracción de los osteoblastos de la superficie ósea. Es entonces cuando los osteoclastos multinucleares tienen acceso al hueso mineralizado, adhiriéndose a su superficie mediante moléculas de adhesión como los receptores de vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) que se unen a la osteopontina y la sialoproteína ósea presentes en la matriz extracelular.¹¹

Cuando se ha conseguido unión y sellado, el osteoclasto desarrolla un borde fruncido o ribete en cepillo (*ruffled border*).

Por medio de una bomba de protones en la membrana del borde fruncido se crea un medio ácido en la laguna de resorción de Howship (pH= 4) al bombear hacia el hueso iones H^+ disolviendo los cristales de Hidroxiapatita. Los componentes orgánicos de la matriz, principalmente el colágeno, son degradados por metaloproteinasas y catepsinas K, B y L



colagenolíticas secretadas por el osteoclasto. Cuando se ha completado el proceso de reabsorción los osteoclastos mueren por apoptosis.

4.3.4 Formación de Hueso.

Después de que ha concluido la resorción en la laguna de Howship aparecen células mononucleares que se encargan de eliminar los restos de la matriz orgánica degradada, posibilitando la formación de una línea de cemento en el fondo de la laguna. Subsecuentemente las células precursoras de osteoblastos son reclutadas en la laguna para depositar hueso y completar la remodelación.

El reclutamiento está influenciado por la IGF-1 (*insuline like growth factor-1*) y el TGF- β (*transforming growth factor- β*). Ambos factores son abundantes en la matriz extracelular ósea y son liberados durante el proceso de resorción. En este contexto estos factores son conocidos como factores de unión (*coupling factors*).¹¹

4.3.5 Remodelación de Tejido Óseo a través del “Cutting Cone”.

A diferencia de la modelación ósea en la cual los osteoblastos y los osteoclastos actúan con independencia unos de otros con predominio general de la formación ósea, la remodelación se caracteriza por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos, de modo que trabaja como un conjunto, denominado unidad remodeladora ósea o *BRU* (*Bone remodeling unit*). Donde la cantidad de tejido óseo que se reabsorbe es remplazada por una cantidad equivalente de tejido óseo recién formado.

El tejido óseo primario contiene fibras de colágeno que a la manera de las fibras colágenas de los sistemas de Havers u osteonas primarias del tejido óseo compacto primitivo transcurren en todas direcciones para generar láminas poco definidas.

Estos sistemas se transforman en sistemas de Havers definitivos u osteonas secundarias que contiene láminas concéntricas formadas por fibras de colágeno de transcurso paralelo.⁷

La remodelación comienza cuando un grupo de preosteoblastos de activan y dan lugar a la aparición de osteoclastos que comienzan con la resorción de tejido óseo y la creación de un conjunto cilíndrico.

Los osteoclastos forman una cabeza perforante (*cutting cone*) (Fig. 17) de forma claviforme que se desplaza por el hueso y perfora un conducto cilíndrico por resorción con un diámetro correspondiente al de la última osteona. La última parte de la resorción es llevada a cabo por células mononucleares, posiblemente preosteoblastos.

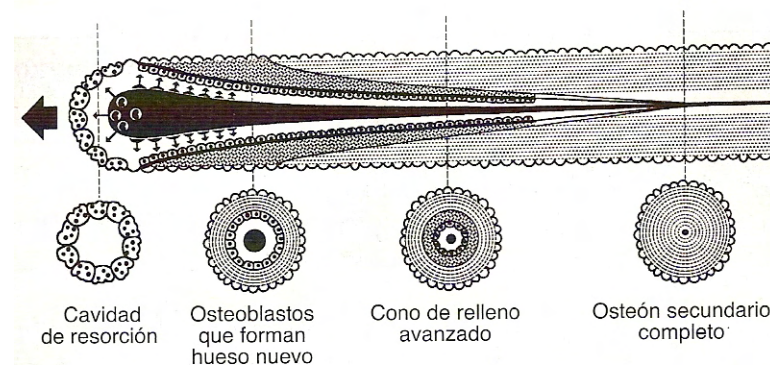


Fig. 17. Cabeza perforante (*cutting cone*).

Fuente: Lerner, UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis.

Después de la resorción se produce el crecimiento interno de vasos recién formados y entonces se diferencian osteoblastos que depositan capa tras capa de tejido óseo laminar sobre las paredes del conducto que se rellenan y da lugar a la formación de una osteona cortical o secundaria.

El depósito de tejido óseo comienza con la formación de una línea de cemento que separa la futura osteona del tejido óseo circundante. Como consecuencia, en un corte longitudinal del conducto en la unidad remodeladora se distingue una forma de cono alargado, el cono de cierre (*closing cone*), donde la punta del cono expresa el cierre gradual del



conducto. Por último los osteoblastos se transforman en células de recubrimiento óseo que tapizan el conducto de Havers.

En el tejido óseo esponjoso primitivo transcurren las mismas fases, con actividad de osteoclastos, resorción y posterior fase de formación, pero aquí los osteoclastos no resorben un conducto sino un surco, por lo que un corte longitudinal a través de la unidad remodeladora ósea se visualiza como una unidad cortical seccionada por la parte media.

El surco de resorción comienza en la superficie de una trabécula, aquí también los osteoblastos terminan transformándose en células de recubrimiento óseo, que forman una capa delgada sobre la superficie de la trabécula, el tejido óseo laminar recién formado que ocupa el surco de resorción representa una nueva osteona trabecular.

La remodelación constituye un recambio gradual de todo el tejido óseo primitivo por hueso laminar maduro, pero además es un proceso que continúa durante toda la vida donde se forman generación tras generación de osteonas para reemplazar todo el tejido óseo primitivo por tejido maduro.

Los restos de las osteonas previas se distinguen en el hueso cortical bajo la forma de láminas intersticiales. El proceso de formación de una unidad remodeladora es el mismo para reemplazar tejido óseo primitivo, hueso no laminar o hueso maduro laminar de formación posterior.

El acoplamiento de la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos con activación, resorción y formación de tejido óseo también denominado secuencia ARF (*activation, resorption and formation*).

La remodelación ósea es un proceso secuencial, implica que la formación de hueso siempre es precedida por resorción ósea y que la resorción ósea siempre es seguida por formación de hueso. La frecuencia con que determinada zona ósea sufre remodelación es denominada *frecuencia de activación* y se define por la frecuencia con la cual se forma una unidad



remodeladora ósea por activación de un grupo de osteoclastos en un mismo sitio.

En adulto se remodela el hueso trabecular con una frecuencia unas diez veces mayor que el hueso cortical, dado que el hueso trabecular normal se activa cada dos a tres años. La frecuencia de activación es afectada por factores locales tales como citocinas secretadas, factores de crecimiento y sobrecargas mecánicas del tejido óseo pero también por hormonas circulantes, en especial la hormona paratiroidea y las hormonas sexuales.

El “objetivo” del proceso de remodelación es reemplazar el tejido óseo envejecido que debido a las cargas, puede presentar microfracturas o contener osteocitos muertos, los cuales son reemplazados por tejido óseo nuevo y de mayor calidad: la remodelación afecta además la reorganización de la estructura trabecular del tejido óseo esponjoso por lo que se adquiere la máxima fuerza mecánica posible, en relación con las cargas respecto de la cantidad del tejido óseo existente.

Los osteocitos pueden reaccionar frente a acciones mecánicas sobre el tejido óseo y es posible que, junto con las células de recubrimiento óseo intervengan en la activación de la remodelación, por último la remodelación también tiene por objeto asegurar el mantenimiento de la homeostasis del calcio, dado que el constante metabolismo del tejido óseo con resorción del mismo favorece el intercambio de iones calcio entre el líquido extracelular y el plasma sanguíneo.

La remodelación también presenta un lado negativo dado que en el periodo posterior después de haber alcanzado la masa ósea pico, a partir de los 30-40 años, es causal de una pérdida gradual e irreversible de masa ósea durante el resto de la vida. Esto se debe a que en cada unidad remodeladora ósea se reabsorbe mas hueso del formado con la



consiguiente pérdida de masa ósea este proceso se acelera cuando el equilibrio óseo (negativo) causa adelgazamiento de la estructura trabecular por lo que el surco de resorción en algunos casos perfora una trabécula o dos surcos ubicados cada uno a un lado de la trabécula se fusionan y la perforan. En consecuencia en ese sitio ya no se forma tejido óseo, dado que los osteoblastos solo forman tejido óseo sobre una superficie preexistente.⁷

4.4 Osificación.

La osificación se define como la formación de tejido óseo y tiene lugar por síntesis y secreción de matriz ósea orgánica por los osteoblastos, que al poco tiempo se mineraliza.

El sitio del hueso donde se inicia la osificación se denomina núcleo óseo o centro de osificación. La mayoría de los huesos se osifica desde diferentes centros de osificación que se originan en momentos distintos.

El primer punto de osificación se denomina centro de osificación primario, los posteriores son centros de osificación secundarios. Varios puntos formados en momentos similares pueden fusionarse para formar un núcleo de osificación primario. La mayor parte del hueso se desarrolla a partir de un centro de osificación primario.

Existen dos formas de osificación: intramembranosa y endocondral.

El desarrollo de hueso en la osificación intramembranosa se produce directamente en el tejido conectivo primitivo del feto (mesénquima) mientras que el desarrollo óseo por osificación endocondral tiene lugar sobre un molde preformado de cartílago. La producción de hueso se produce del mismo modo en ambos casos.



4.4.1 Osificación Intramembranosa.

Los huesos planos del cráneo, partes de la mandíbula y la mayor parte de la clavícula se desarrollan por osificación membranosa

En este tipo de osificación la formación de los huesos comienza dentro de una placa membranosa densa de mesénquima. Este mesénquima denso se produce por división activa y condensación de las células mesénquimáticas en un tejido conectivo muy vascularizado. En ciertas zonas de este mesénquima condensado, un grupo de células mesénquimáticas se diferencia a osteoblastos que poco después comienzan a secretar matriz ósea orgánica.

Este primer signo de formación del centro de osificación se presenta como una pequeña masa densa homogénea eosinófila rodeada por osteoblastos. La matriz recién formada y aún no calcificada se denomina osteoide y está compuesto de proteoglucanos y fibras de colágeno, es decir la parte orgánica de la matriz ósea sin el contenido de sales minerales.

Tras la formación de la matriz ósea, esta se mineraliza rápidamente por depósitos de fosfato de calcio, lo que la torna más eosinófila, distinguiéndose siempre una zona de osteoide coloreada con menor intensidad entre los osteoblastos y la matriz ósea calcificada.

El centro de osificación crece en tamaño debido a que durante los posteriores depósitos y sobre la matriz se incorporan osteoblastos de la capa circundante, que se transforman en osteocitos y se mantienen unidos entre si por finas prolongaciones que forman nexos y yacen en canalículos después de que se deposita matriz inorgánica a su alrededor. Los osteoblastos incorporados son remplazados por otros que se diferencian a partir de las células mesenquimáticas circundantes, las cuales se dividen en forma muy activa a diferencia de los osteoblastos que nunca sufren mitosis.



Los pequeños islotes o trabéculas aisladas de tejido óseo recién formado se suelen ubicar equidistantes de los vasos sanguíneos circulantes por lo que a medida que los vasos sanguíneos hacen contacto con las zonas vecinas semejantes generan una especie de tejido óseo muy esponjoso con tejido conectivo vascularizado en los espacios denominados esponjosa primitiva.

En los sitios donde posteriormente se formara tejido óseo compacto tiene lugar un engrosamiento constante de las trabéculas por depósito de tejido óseo recién formado, por lo cual se estrechan de forma gradual los espacios ocupados por el tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos.

Así se origina una compacta primitiva y en ella los vasos están ubicados en pequeños canales que contienen tejido conectivo.

En ambos tipos de tejido óseo primitivo las fibras de colágeno se entrecruzan al azar lo que se denomina hueso entretejido, en la posterior remodelación se origina tejido óseo maduro con las fibras ordenadas en láminas.

Debido a las capas concéntricas irregulares de osteocitos y a cierta separación en capas de las fibras de colágeno sin la disposición densa paralela, la compacta primitiva puede presentar cierta semejanza superficial con los sistemas de Havers por lo que se denomina sistema de Havers primitivas u osteonas primitivas.

El resultado del proceso es la formación de un tejido óseo primitivo vascularizado, rodeado de una membrana condensada de mesénquima, que más tarde se transforma en periostio. Durante la remodelación continua y el desarrollo del hueso plano, los osteoblastos de la superficie del tejido recién formado derivan de células osteoprogenitoras de la porción profunda del periostio.



4.4.2 Osificación Endocondral.

Todos los huesos restantes del organismo se forman por osificación endocondral. Antes de la formación de los huesos estos están representados por un modelo preformado de cartílago hialino embrionario, rodeado de pericondrio.

El primer indicio de comienzo de formación del hueso se detecta cerca del centro de la futura diáfisis por la aparición del centro de osificación primario de la diáfisis aquí se hipertrofia los condrocitos, por lo que aumenta el tamaño de las lagunas disminuyendo el espacio de la matriz cartilaginosa hasta que quedan solo finos tabiques que se calcifican, por lo que la matriz se torna más basófila.

Los condrocitos degeneran y mueren posiblemente como consecuencia de la desaparición de la difusión en la matriz después de su calcificación. Paralelamente a las modificaciones en el cartílago, las células del pericondrio que rodean la parte central de la diáfisis adquieren propiedades osteogénicas y el pericondrio se denomina periostio.

Las células de la parte profunda del periostio se diferencian a partir de células osteoprogenitoras que proliferan y continúan su diferenciación a osteoblastos. Estas células forman rápidamente, por un proceso idéntico al de creación de un centro de osificación u osteogénesis intramembranosa, una delgada capa de tejido óseo alrededor de la porción central de la diáfisis denominada collar periostico.

El tejido conectivo primitivo vascularizado de la porción profunda del periostio crece a través del manguito por actividad osteoclástica y se caracteriza por ocurrir solo en un único sitio del manguito denominado yema o brote periostico, el cual invade los espacios de la matriz cartilaginosa.

Los brazos del brote perióstico se ramifican y envían capilares hacia las cavidades de cada extremo del modelo cartilaginosa con lo que el brote



periostico arrastra células mesénquematicas que se diferencian a médula ósea primitiva o a osteoblastos.

Los osteoblastos utilizan las trabéculas cartilaginosas calcificadas como almacén dado que forman una capa epiteloide sobre sus superficies y comienzan a depositar matriz ósea donde existe una delgada capa de osteoide antes de la mineralización de la matriz ósea secretada.

Las trabéculas óseas formadas adquieren un aspecto muy característico puesto que contienen un núcleo de cartílago calcificado muy basófilo rodeada por una capa de tejido óseo eosinófilo. Por fuera se observa una capa de osteoblastos. Las modificaciones morfológicas descritas anteriormente se les denomina en conjunto *centro de osificación primitivo*.

El crecimiento longitudinal de los huesos largos tras la formación del centro primario de osificación en la diáfisis ocurre cuando se comienza a expandir el espacio medular primitivo formado por fusión de lagunas del cartílago hacia la epífisis.

Esta expansión del espacio medular tiene lugar cuando los osteoclastos resorben con rapidez las trabéculas óseas formadas al principio que solo representan un almacén temporal.

Al mismo tiempo que el espacio medular alcanza los extremos epifisarios del cartílago, los condrocitos se ordenan en columnas longitudinales y la osificación se produce en cinco zonas desde la epífisis:

1. Una zona con cartílago de reserva.
2. Una zona con proliferación de células cartilaginosas.
3. Una zona con hipertrofia de células cartilaginosas.
4. Una zona con calcificación de cartílago.
5. Una zona con eliminación de cartílago y depósito óseo.



La zona en que la diáfisis pasa a ser epífisis se denomina metáfisis y corresponde a la zona de eliminación del cartílago y de depósito óseo.

La zona con cartílago de reserva se compone de cartílago bastante primitivo en el que tiene lugar un lento crecimiento en todas direcciones.

La zona de proliferación de células cartilaginosas contiene las columnas longitudinales de células cartilaginosas.

Las lagunas son aplanadas, con el eje longitudinal perpendicular a las columnas longitudinales de células cartilaginosas. La división activa de las pequeñas células aplanadas implica un aumento de la longitud del cartílago. En la zona de hipertrofia maduran las células u aumentan de tamaño lo que contribuye al aumento longitudinal del cartílago. Se puede detectar la presencia de fosfatasa alcalina.

La zona de calcificación siempre es bastante angosta casi ha desaparecido la matriz entre las lagunas vecinas dentro de una columna de células cartilaginosas y en la escasa cantidad remanente se comienza a depositar las sales de calcio. En la zona con eliminación de cartílago y de depósito óseo los condrocitos degeneran y mueren, sus lagunas aumentadas de tamaño son invadidas por asas capilares y células progenitoras óseas provenientes del espacio medular primitivo.

Los osteoblastos se diferencian y se unen sobre las superficies de las columnas cartilaginosas, depositando una capa de matriz ósea para formar la trabéculas primaria.⁷

En cortes transversales al eje longitudinal del hueso se distinguen las trabéculas cartilaginosas longitudinales, calcificadas como paredes de tubos longitudinales. Durante el crecimiento longitudinal continuo del hueso se eliminan los extremos diáfisarios de las trabéculas por resorción en base a la actividad osteoclástica, pero al mismo tiempo se prolongan las trabéculas desde la epífisis con similar velocidad por lo que la metáfisis no modifica su longitud.



Al mismo tiempo que tiene lugar el crecimiento longitudinal dentro del cartílago, el manguito crece en longitud y en diámetro por depósito de nuevo tejido óseo. El espacio medular se prolonga naturalmente con el crecimiento longitudinal del hueso, pero hay un crecimiento simultáneo del diámetro paralelo al del manguito por resorción de sus superficie interna.

Alrededor del tercer mes de vida fetal aparecen nuevos centros de osificación primarios en la diáfisis. En el periodo perinatal comienzan a aparecer centros de osificación secundarios o epífisarios en cada extremo de los huesos largos. Aquí en el cartílago, tiene lugar transformaciones similares a las descritas en la diáfisis, pero el crecimiento del cartílago se produce en todas direcciones.

Un brote de crecimiento que contiene vasos sanguíneos y tejido osteogénico del pericondrio invade el cartílago, tras lo cual se inicia el depósito de tejido óseo y la eliminación de cartílago. La cavidad interior de la epífisis adquiere características de tejido esponjoso trabecular, dado que durante toda la vida persisten las trabéculas óseas, mientras que en la parte externa se forma una delgada capa de sustancia compacta primitiva. No se forma manguito debido a la capa exterior de cartílago de la epífisis, por fuera de la sustancia compacta periférica se transforma en el cartílago articular (Fig. 18).⁷

El disco cartilaginoso transversal que separa la epífisis de la diáfisis se denomina disco epifisario. La constante formación de cartílago en su interior, remplazado por hueso, es el fundamento del crecimiento longitudinal del hueso en desarrollo. El espesor del disco epifisario se mantiene bastante constante, dado que la proliferación de células cartilaginosas es equivalente a la eliminación de cartílago y su reemplazo por tejido óseo.



Cuando se acerca la finalización del periodo de crecimiento disminuye en forma gradual la proliferación de cartílago y se elimina el disco epífisario con la formación continua de hueso desde el extremo diáfisario de cartílago. Debido a este cierre de la espíffisis, finalmente se une la diáfisis con el tejido óseo de la epífisis a lo largo de una línea que se distingue durante toda la vida como una irregularidad en el tejido esponjoso, la línea epifisaria. Así concluye el crecimiento longitudinal que no se puede restablecer.⁷

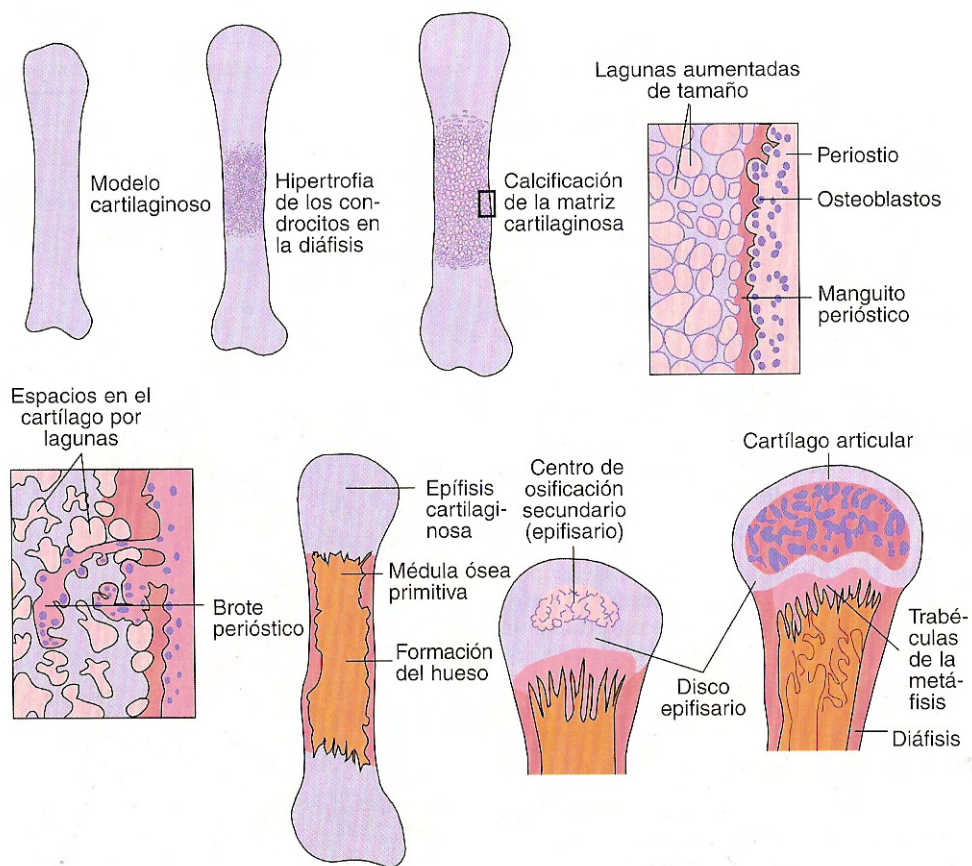


Fig. 18. Osificación endocondral de un hueso largo.
Fuente: Geneser, F. Histología.

Todo este mecanismo de remodelación del hueso mediada por la actividad osteoblástica y osteoclástica está acompañado por los llamados "marcadores". Cuando los osteoclastos se encuentran activos aparece en



la sangre y en la orina un producto de la degradación de la sustancia fundamental del hueso, la hidroxiprolina. La elevación de los niveles de hidroxiprolina por encima de la normalidad indica la presencia de una remodelación ósea elevada, es decir una mayor actividad osteoclástica. De igual forma, la actividad osteoblástica está acompañada por la elevación de los niveles en sangre de la glicerofosfatasa alcalina, una enzima que descompone los fosfatos. Por consiguiente, la disminución de los niveles plasmáticos de esta enzima es un indicador de una reducción de la actividad osteoblástica.¹⁶



CAPÍTULO V.

RELACIÓN ENTRE ESTRÓGENOS, PROGESTERONA Y REMODELACIÓN ÓSEA.

5.1 Implicación Hormonal en la Remodelación Ósea.

Las hormonas sexuales, tanto la testosterona como los estrógenos, tienen efectos estimulantes sobre la formación de hueso (los osteoblastos tienen casi la misma cantidad de receptores para testosterona que para estrógenos) por lo que son importantes para alcanzar y mantener la masa ósea pico.

El notable incremento de masa ósea durante la pubertad se debe a la producción de testosterona y de estrógenos

Después de lograr la masa ósea pico estas hormonas tienen gran importancia para el mantenimiento del tejido óseo.

Actualmente las características están mejor estudiadas para el estrógeno que para la testosterona debido a los estudios que se han realizado sobre la osteoporosis.

El efecto de los estrógenos sobre el tejido óseo después de finalizado el período de crecimiento consiste en la inhibición de la remodelación. Posiblemente los estrógenos producen este efecto a través de la inhibición de la producción de citoquinas que estimulan el reclutamiento y la activación de osteoclastos entre ellos, la producción de IL-6 e IL-11 por los osteoblastos. Estos mecanismos reguladores de la división celular y del balance de la producción de matriz intercelular son mediados por hormonas.



5.2 Relación entre la activación de Osteoclastos y los Estrógenos.

En los osteoblastos y osteoclastos es donde tiene lugar la expresión de los efectos de los receptores de estrógeno. Es por este motivo que los efectos del estrógeno en la remodelación ósea tienen efecto directo sobre las células.

Se ha documentado la acción de los estrógenos sobre los receptores de osteoclastos diferenciados, produciendo disminución de su actividad e incrementando la apoptosis.

Los osteoblastos y las células del estroma son determinantes en la activación osteoclástica, debido a que se encargan de secretar RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) y M-CSF así como osteoprotegerina (*OPG*), la activación de los receptores de estrógeno en estas células tiene un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis.

El estrógeno incrementa la síntesis de mRNA de la osteoprotegerina y sus proteínas de expresión en los osteoblastos mediante los $E\alpha$.

De modo similar los moduladores de la respuesta estrógeno selectiva (*SERM*), sobre todo el Raloxifen, incrementan la formación de osteoprotegerina a través de los $E\alpha$.

Además el nivel de osteoprotegerina es alto en mujeres postmenopáusicas con tratamiento de reemplazo hormonal en comparación con aquellas que no llevan ningún tratamiento.

Recientes estudios han demostrado que los estrógenos y TGF- β un factor de crecimiento inducido en los osteoblastos por los estrógenos, incrementan la producción de osteoprotegerina por los osteoblastos y células del estroma, lo cual neutralizaría la osteoprotegerina y controlaría en gran medida la osteoclastogénesis. Si tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, perdería esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad RANKL-RANK



parecería ser la responsable de la pérdida ósea que se experimenta en postmenopausia.

Yano y cols.¹⁷ han demostrado que la concentración de osteoprotegerina en suero aumenta con la edad, y que las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas tienen, pese a lo que cabría esperar, niveles de osteoprotegerina algo mayores que las no osteoporóticas, lo cual concluyen podría ser reflejo o consecuencia de un efecto compensatorio orgánico en respuesta al aumento de la resorción ósea en estos sujetos.

No hay evidencia directa de la relación que existe entre los niveles de estrógeno y la secreción de RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) por los osteoblastos, sin embargo la relación esta dada por la mediación de citocinas que inducen la expresión del RANKL por los osteoblastos ante el estímulo del estrógeno.

Los estrógenos tienden a inhibir la producción por parte de osteoblastos y células del estroma de citocinas que estimulan la resorción ósea (IL-1, TNF, IL-6, IL-7, IL-11), al tiempo que estimulan la síntesis de osteoprotegerina, citocina que inhibe la actividad osteoclástica.

A mediados de los 70 varios grupos desarrollaron sistemas en modelos *in Vitro* donde la presión mecánica pudo ser aplicada a tejidos y células bajo condiciones experimentales y controladas. Estudios demostraron que la presión mecánica tiene respuestas bioquímicas y estructurales en las células deformadas. La presión mecánica ha demostrado estimular la síntesis de colágeno y la de enzimas responsables de su hidrólisis.¹⁸

La resorción y formación de hueso está ligada a un proceso de interacciones locales como la producción de factores de crecimiento y citocinas. La interleucina1- β es una citocina multifuncional que es liberada por los osteoblastos y por lo tanto tiene capacidad de estimular la proliferación de otras interleucinas dependientes de las células derivadas de la médula ósea.¹⁸



Aunque la mayoría de la pérdida de masa ósea es debida a la deficiencia de estrógenos que induce a un aumento en la resorción ósea y la disminución de la formación de hueso. No está aun bien entendida la forma en la que el estrógeno controla la actividad anabólica de los osteoblastos. Se ha sugerido la disminución de la expresión de TGF- β y de IGF-1 en los osteoblastos conduce a la disminución de la estimulación de la proliferación osteoblástica. El estrógeno también estimula la expresión de colágeno tipo I al decrecer los niveles de estrógeno resultando en osteoblastos menos activos en la producción de matriz extracelular. Se ha observado que el estrógeno puede disminuir la apoptosis de estas células y aumentar la vida útil de estas células y se ha propuesto que de esta manera el estrógeno tiene un mecanismo de control sobre la formación ósea. El efecto de los estrógenos sobre los osteoclastos y la apoptosis osteoblástica recientemente se han atribuido a diferentes cinéticas de fosforilación de Erk (Un segundo mensajero kinasa es una enzima que añade grupos de fosfato de la ATP) desde los estrógenos provoca una transitoria fosforilación de Erk en osteoblastos/osteocitos y una fosforilación sostenida en osteoclastos.¹⁹

5.3 Citocinas y Estrógeno.

Las citocinas o interleucinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para comunicación intercelular, son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el Sistema Inmune.

Estos mediadores son solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como: diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyésis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos.

Las citocinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular,



quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Son producidas, fundamentalmente, por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polinucleares, células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación.

Cada citocina se une a un receptor de superficie celular específico generando cascadas de señalización que alteran la funciones celulares. Esto incluye la regulación positiva o negativa de diversos genes y sus factores de transcripción que resultan en la producción de otras citocinas, o un aumento en el número de receptores de superficie para otras moléculas, o la supresión de su propio efecto mediante retroregulación.

Las citocinas se caracterizan por su redundancia, es decir que algunas citocinas distintas comparten funciones similares.

Además, las citocinas son pleiotropicas es decir actúan sobre muchos tipos celulares diferentes y una célula puede expresar receptores para más de una citocina.

Muchas de las hormonas reguladoras del Ca^{++} y citoquinas, incluyendo vitamina D3, paratohormona (*PTH*), prostaglandina PGE2 e IL-11 actúan estimulando la osteoclastogénesis a través de la doble acción de inhibir la producción de osteoprotegerina y estimulando la producción de RANKL, al igual que los glucocorticoides. En el otro extremo están los estrógenos que actúan inhibiendo la producción de RANKL.

Las citocinas *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-11*, factor estimulante de colonias de macrófagos (*CSF-1*) y factor de necrosis tumoral (*TNF*) también tienen un papel muy importante en la remodelación ósea al modular una o varias de



las fases de formación y activación osteoclásticas. Sus efectos parecen depender del sistema RANK/RANKL.

La *IL-1* parece responsable de la hipercalcemia humoral asociada a algunas neoplasias y la resorción ósea en algunos modelos de osteoporosis. La *IL-6* es producida por múltiples células y su producción es estimulada por la *IL-1*.

Los estrógenos disminuyen la síntesis de *IL-1* y *IL-6*. En la osteoporosis posmenopáusica, estas dos citocinas parecen desempeñar un papel importante en el aumento de la resorción ósea, debido a que su producción aumenta al disminuir los niveles estrogénicos. La *IL-6* también ha sido implicada en la pérdida ósea asociada con el cáncer mamario metastásico.

Las interleucinas *IL-6*, *IL-11* y *IL-1* inducen la expresión de RANKL en células de revestimiento y osteoblastos (Fig. 19).

La producción de osteoprotegerina es estimulada por las citoquinas proinflamatorias, *IL-1*, *IL-11*, *FNT* α y β , *TGF*, estrógenos y Ca^{++} . Mientras que disminuye por la prostaglandina *PGE2*, glucocorticoides, y paratohormona (*PTH*).

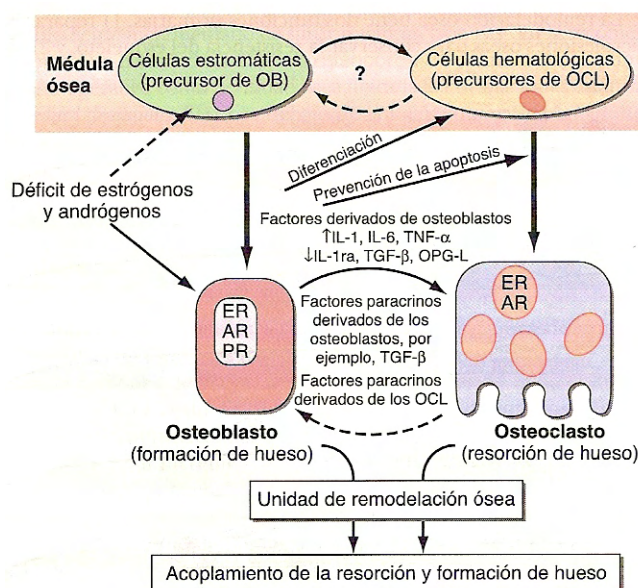


Fig. 19
Interacción de las hormonas esteroides con los factores de crecimiento y citocinas en las células óseas

Fuente: Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna.

Si bien RANKL y la osteoprotegerina (*OPG*) están regulados por varios factores, la expresión de RANK sobre células osteoclasticas se basa en



ser estable con una pequeña regulación por agentes osteotrópicos. Como siempre, en el sistema inmune la expresión de RANK sobre células T está regulada en más por la IL-4 y el TGF.

El siguiente cuadro resume la acción de los diferentes agentes sobre la regulación de RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) y la osteoprotegerina en células de la estirpe osteoblástica (Esq. 1).

FACTOR	RANKL	OPG
CALCIO	estimula	Estimula
PARATHORMONA	estimula	Inhibe
CALCITRIOL	estimula	Inhibe
PROSTAGLANDINA E2	estimula	Inhibe
GLUCOCORTICOIDES	estimula	Inhibe
ESTROGENOS	estimula	Estimula
FACTOR TRANSFORMANTE α	inhibe	Estimula
INTERLEUKINA-1 α	estimula	Estimula
INTERLEUKINA-1 β	estimula	Estimula
INTERLEUKINA 6	estimula	
INTERLEUKINA 11	estimula	Estimula
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α	estimula	Estimula
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL β		Estimula

Esq. 1. Factores de regulación de RANKL y Osteoprotegerina.
Fuente: Miguel H.R. Metabolismo Óseo.

La *IL-4* inhibe la resorción y estimula la proliferación, diferenciación y activación, de varios tipos celulares. Tiene efecto antiinflamatorio, pues disminuye la síntesis de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF. La *IL-4*, sola o en combinación con osteoprotegerina (*OPG*), ha demostrado tener un efecto protector en las articulaciones de modelos animales con artritis reumatoide.



La *IL-11* estimula la formación de osteoblastos y la formación ósea, posiblemente a través de BMP (*bone modelling proteins*), y parece tener efecto preventivo en la pérdida ósea asociada con la edad avanzada, por lo que podría ser de utilidad en el tratamiento de la osteoporosis.

Junto con el RANKL, el factor estimulante de colonias de macrófagos (*colony-stimulating factor 1, CSF-1*) expresado en células del estroma y osteoblastos es esencial para la formación de osteoclastos, pues estimula la proliferación de precursores hematopoyéticos.

El factor de necrosis tumoral (*TNF*) estimula la resorción ósea directa o indirectamente, a través del aumento en la expresión de RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), y se considera un factor importante en el desarrollo de múltiples alteraciones óseas. En modelos experimentales de cáncer mamario, la expresión de $TNF-\beta$ aumenta paralelamente al crecimiento del tumor y la aparición de metástasis osteolíticas.

En los últimos años ha emergido también como regulador de la remodelación ósea el óxido nítrico (NO), producido a partir de la L-arginina por enzimas específicas NO-sintasas (NOS). Su producción está modulada por varias citocinas (TNF, IL-1). El efecto protector de los estrógenos en ratas ovariectomizadas puede ser suprimido por inhibidores de NO-sintasas (NOS) y los metabolitos de óxido nítrico se elevan en mujeres posmenopáusicas bajo terapia estrogénica.

Otros muchos factores afectan a la remodelación ósea en situaciones fisiológicas o patológicas, pero su función no está del todo aclarada. Entre ellos se encuentran las prostaglandinas.

Las prostaglandinas son metabolitos del ácido araquidónico de las cuales la prostaglandina PGE₂ que es un potente estimulador de la resorción ósea y formación de osteoclastos en médula ósea y cultivos orgánicos. Hay cuatro subtipos de receptores para la PGE₂: EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄,



de los cuales EP2 y EP4 son importantes en la osteoclastogénesis y resorción ósea.

La prostaglandina PGE2 puede inducir la resorción ósea por dos mecanismos:

Uno resulta del incremento de la expresión de RANKL (*Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*) causada por la activación de los receptores de prostaglandinas en los osteoblastos y células del estroma.

La otra es por potenciación de la señalización de RANK por la activación de los receptores de prostaglandinas en las células precursoras de osteoclastos.

En cultivos *ex vivo* de calvaria de ratones deficientes de estrógeno, la cantidad de prostaglandina PGE2 formado esta aumentada, dicho aumento puede ser inhibido por el estrógeno. También se ha mostrado que el estrógeno inhibe la producción de prostaglandina PGE2 en los huesos de ratones y monolitos humanos. Además se ha reportado que la excreción urinaria de PGE2 es mayor en mujeres post-menopáusicas que en mujeres pre-menopáusicas. Todas estas observaciones hablan de la importancia del papel de los estrógenos en el metabolismo de las prostaglandinas. No es del todo improbable que dichas observaciones puedan ser debidas a un efecto indirecto de los estrógenos causadas principalmente por la inhibición de las citocinas que estimulan la enzima ciclooxigenasa-2, que es el tipo de limitación en la enzima de conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas.



CAPÍTULO VI.

IMPORTANCIA EN TRATAMIENTOS ORTODÓNTICOS.

6.1. Paciente Femenino y Ortodoncia.

La adolescencia, el embarazo, la menopausia y la anticoncepción son algunas de las situaciones en las que se encuentran algunas de las pacientes que acuden a la clínica dental con diferentes requerimientos de tratamiento ortodóntico, estos estados son caracterizados por variaciones hormonales, que en determinados casos pueden ser muy marcadas, repercutiendo en el movimiento dental a realizar durante la mecanoterapia ortodóntica.

6.1.1 Pubertad y Adolescencia.

Durante el desarrollo en la pubertad, los estrógenos determinan los cambios fisiológicos que permiten la expresión del fenotipo femenino. En las mujeres fértiles los estrógenos tienen un efecto que mantiene la homeostasis del tejido óseo y evita la resorción en función de la inhibición directa de la actividad osteoclástica. Además los estrógenos están relacionados con la reducción de la síntesis de algunas citocinas involucradas en la activación de osteoclastos aptos para la resorción ósea. Después de la pubertad la formación de hueso es baja, continua e independiente de los esteroides sexuales. Pero en el inicio de la pubertad las concentraciones incrementadas de estradiol aceleran el reclutamiento de condrocitos en proliferación. La velocidad de crecimiento es máxima.¹⁰

El estradiol modula directamente la proliferación de osteoblastos y células precursoras de la médula ósea.

Las hormonas sexuales tienen un papel fundamental en el hueso. Los andrógenos (Testosterona y otros esteroides anabólicos) construyen y mantienen la masa músculo-esquelética. El primer efecto hipertrófico de los andrógenos es incrementar la masa muscular. El efecto anabólico en



el hueso es la respuesta biomecánica secundaria como respuesta al incremento de la carga generada por la masa muscular aumentada. El estrógeno por otro lado tiene un efecto directo en el hueso conservando el calcio esquelético y al suprimir la activación de la secuencia de remodelación ósea.

6.1.2 Anticoncepción.

La administración de estrógenos o progesterona durante la primera mitad del ciclo menstrual femenino inhibe la ovulación. La razón de este proceso es supresión de los picos preovulatorios de secreción de hormona luteinizante (LH) por la hipófisis.

Estudios experimentales sugieren que antes del pico de secreción de LH se produce una depresión repentina de la secreción de estrógenos por los folículos ováricos, y que esta es la señal necesaria para causar el efecto de retroacción sobre la adenohipófisis que provoca el pico de secreción de LH. La administración de hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) podría evitar la depresión inicial que sirve de señal para el inicio de la ovulación.²

El diseño de los métodos de supresión hormonal de la ovulación está basada en el uso de los progestágenos sintéticos (como los 19-noresteroides combinados con cantidades mínimas de estrógenos) que evitan la ovulación y no provocan los efectos adversos de la progesterona y el estradiol. Como por ejemplo una cantidad aumentada de cualquiera de estas hormonas puede originar patrones anormales de hemorragia menstrual.

La terapia anticonceptiva hormonal induce las condiciones del embarazo, lo cual previene la ovulación y se asocia por estudios recientes a la pérdida de densidad mineral ósea por el uso de dichos fármacos.²⁰



Los progestagenos y progestinas que simulan la acción de la progesterona participan activamente en el recambio óseo, induciendo la formación de hueso a través de los receptores osteoblásticos.¹²

Varios estudios demuestran que las combinaciones hormonales utilizadas en tratamientos anticonceptivos disminuye la resorción en el trabeculado óseo en etapas iniciales del movimiento ortodóntico.¹²

6.1.3 Embarazo.

El embarazo exagera el recambio de hueso generando decremento en la densidad mineral y en el volumen óseo. Dicho efecto es producido por un aumento en la resorción y disminución en la formación de hueso. Este proceso puede ser tan intenso que es posible encontrar algunos casos de una forma poco común de osteoporosis con la presencia de microfracturas que desaparecen en un periodo posterior a la lactancia.

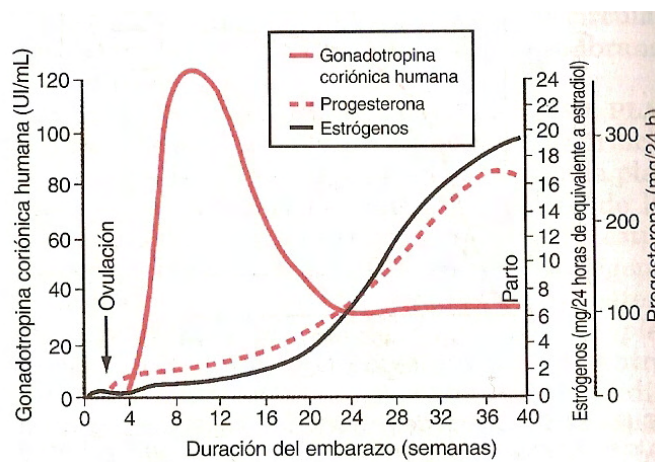


Fig. 20. Tasa de secreción de estrógenos y progesterona y concentración de gonadotropina coriónica durante el embarazo.

Fuente: Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica.

6.1.4 Menopausia.

La menopausia es definida como el cese de la hemorragia menstrual en la mujer, consecuencia del agotamiento de folículos ováricos. La edad media de las mujeres al momento de la interrupción de los ciclos menstruales es de 50 años (Fig. 21).

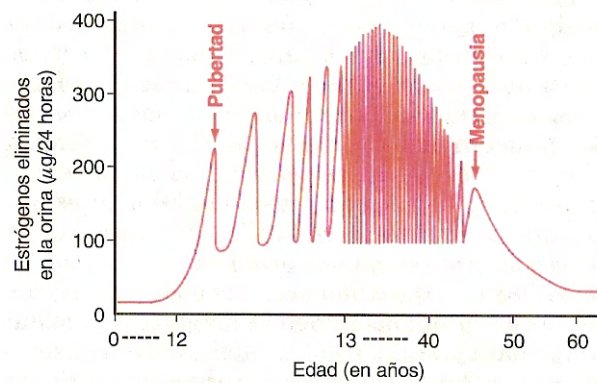


Fig. 21 Secreción de estrógenos durante la vida de la mujer.

Fuente: Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica.

Antes de la menopausia el patrón de los ciclos menstruales es variable, pero el tiempo entre las menstruaciones suele acortarse debido al reclutamiento de folicular acelerado por la influencia de la Hormona foliculo estimulante (*Follicle-stimulating hormone* FSH). A menudo son elevados los niveles de FSH y 17β -estradiol. Los ciclos ovulatorios persisten durante cierto tiempo y posteriormente se vuelve frecuente la anovulación.⁴

Es así como una deficiencia estrogénica favorece la pérdida ósea y el riesgo de fracturas propio de las mujeres que cursan la menopausia. Ciertos estudios han involucrado la expresión de los receptores de estrógeno (*ER*) y los diferentes tipos de colágeno contenidos en los diferentes tejidos.

Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y andrógenos se encuentran reducidas pero nunca ausentes.

En las pacientes que presentan la menopausia y no han llevado terapia de reemplazo hormonal se presenta un cuadro osteopénico en el que la densidad mineral decrece en función de una deficiencia de estrógenos. Las hormonas sexuales como los estrógenos y la progesterona



(progestinas y progestagenos) están implicados en el metabolismo óseo, conservando el calcio del esqueleto al suprimir la frecuencia de activación del remodelado óseo.²

Wronski y cols.²² demostraron que la terapia con estrógenos provee protección contra el desarrollo de osteopenia en ratas ovariectomizadas, donde se atribuye tal efecto a la supresión del recambio óseo. Estos indicios se han comprobado con las terapias de sustitución hormonal que proveen protección contra la pérdida ósea durante la menopausia.

La deficiencia de estrógenos se ha asociado con un proceso que acelera la resorción de hueso alveolar aunado a un incremento en el riesgo de pérdida de órganos dentarios.

Tanaka y cols.²³ afirman que la deficiencia de estrógenos causa un decrecimiento significativo de la masa ósea ubicada en el septum interradicular del primer molar de ratas ovariectomizadas, la pérdida ósea está asociada por el estudio a la acción de IL-6 e IL-1, y en general a las citocinas aumentadas en el hueso medular y en el surco gingival después de la menopausia; éstas últimas estimulan la resorción ósea cuando se presenta disminución de las concentraciones de estrógenos.

Después de la menopausia la formación extraglandular de estrógenos es la vía principal para la síntesis de dichas hormonas. Como el tejido adiposo es el sitio principal de formación extraglandular de estrógenos la formación periférica de estas hormonas puede estar aumentada en pacientes posmenopáusicas obesas. El estrógeno predominante es la estrona más que el estradiol.⁴



Fig. 22. Fotografía de un disco intervertebral cortado por la parte frontal de un adulto joven y el de una mujer de 80 años.

Fuente: Geneser, F. Histología.

6.2 Niveles de Progesterona, Estrógeno y Movimiento Dental.

Trabajos en modelos animales han demostrado como el estrógeno y la progesterona ejercen un efecto sobre el colágeno tipo I y III, en particular estas hormonas solas o en conjunto incrementan la presencia de colágeno tipo III y favorece la disminución de la cantidad de colágeno tipo I.



En este periodo los estrógenos estimulan los centros epifisarios y modulan las estructuras esqueléticas influenciando el crecimiento de hueso.

Haruyama y cols.²⁴ demostraron que existen variaciones en el movimiento dental dependiendo de la fase del periodo menstrual.

El movimiento dental está acompañado de vasodilatación pronunciada en las áreas de tensión y en la periferia de zonas de compresión del ligamento periodontal.⁹ Además se han detectado macrófagos cerca de los vasos sanguíneos. Por lo general se acepta que la vasodilatación conduce a la migración de macrófagos, linfocitos, proteínas y líquido hacia el espacio extracelular. Estas células inflamatorias, así como los fibroblastos y los osteoblastos producen moléculas señal como la interleucina 1 α e 1 β (IL-1 α e IL-1 β) que atraen leucocitos, estimulan la proliferación de fibroblastos y aumentan la resorción ósea y el Factor de necrosis Tumoral- α (TNF- α) que induce la producción de IL-1 por los monolitos, estimula la producción de PGE₂, colagenasa e induce a un aumento del número de osteoclastos. Los linfocitos producen interferón gamma (γ IFN), que inhibe la resorción ósea inducida por la IL-1 y favorece la reparación de tejidos.

El estrés producido por las fuerzas ortodónticas puede causar un marcado aumento en la intensidad de la tinción de la IL-1 α en todos los tipos celulares del ligamento periodontal, en particular de los osteoblastos en la zona de tensión y las células del ligamento periodontal y los osteoclastos de las zonas de compresión.

Paralelamente las fuerzas ortodónticas pueden producir un marcado aumento de la intensidad de tinción de la IL-1 β , en particular de los osteoblastos en la zona de tensión del ligamento periodontal y en los osteoclastos en las zonas de compresión.



El efecto directo de los estrógenos sobre los osteoclastos es mediado por receptores específicos presentes en las células de linaje osteoblástico y osteoclástico, que al ser activados conllevan a una expresión de factores de crecimiento y citocinas. Lo anterior sugiere que los estrógenos podrían jugar el papel de mediadores locales de la función osteoblástica.²⁵

Con respecto al movimiento ortodóntico, la deficiencia de estrógenos produce un movimiento dental en lapsos más cortos de tiempo, lo cual es debido en gran medida al incremento en el recambio del hueso alveolar.

La progesterona y las sustancias que simulan su acción (progestágenos y progestinas) participan activamente en el recambio óseo, ya que actúan en el proceso de resorción principalmente en la formación de hueso. Esta acción es realizada a través de receptores en los osteoblastos por lo que sus efectos repercuten en otras estructuras como el periodonto. El papel de la progesterona en el recambio óseo ha tenido menos discusión a pesar de que se conoce el aspecto sinérgico en relación con los estrógenos al mantener la homeostasis del hueso.



CONCLUSIONES.

El conocimiento del perfil hormonal del paciente femenino en las diferentes etapas de desarrollo complementa el diagnóstico y permite hacer una aproximación más precisa de la duración del tratamiento ortodóntico al tomar en cuenta los efectos de las hormonas esteroides en la remodelación ósea.

El movimiento ortodóntico en la clínica puede verse afectado por variaciones en los estados hormonales específicos descritos en el cuerpo de esta monografía y aunque pocas veces pueden ser un factor determinante en la magnitud y duración del movimiento, el Cirujano Dentista general debe contar con una idea clara de los mecanismos de remodelación ósea y sus relaciones con los sistemas de regulación del organismo, en especial aquellos que son mediados por el sistema endocrino.

Los aspectos bioquímicos del movimiento dental aún ofrecen espacio para dilucidar e integrar nuevos fundamentos en la terapéutica.

La información recopilada deja en claro que el papel de los estrógenos en los procesos de remodelación del tejido óseo es considerable para tenerlo en cuenta al momento de comenzar un tratamiento dental en mujeres.

Son necesarias más investigaciones para establecer las relaciones existentes entre la experiencia clínica acerca del movimiento dental y el nivel de estrógenos y progesterona aplicadas activamente a favorecer y acelerar los procesos de remodelación ósea.



FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Fried H. Biología. 6ta Ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1995. Pp 196-197
2. Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp.1005-1015.
3. Nelson, D. Lehninger Principios de Bioquímica. 3ª Ed. España: Editorial Omega, 2001. Pp. 884-894
4. Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Ed. Chile: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005. Pp. 2273-2282.
5. Jarra Albarrán, A. Endocrinología. 3ª Ed. México. Editorial Médica Panamericana 2000. Pp. 226-227
6. Flores Lozano, F. Endocrinología. 5ª Ed. México. Editorial Méndez Editores 2005. Pp 616-618
7. Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España. Editorial Médica Panamericana 2002, Pp 263-268.
8. Ganong, W.F. Fisiología médica Ed. 20ª 2006. Editorial Manual Moderno. pp.430-436.
9. Graber, T. Ortodoncia. Principios Generales y Técnicas 2ª Ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana 1997. Pp. 94-119
10. Knobil E, Neill J. Enciclopedia of Reproduction Ep-L. Ed. Academic Press. USA 1999; 2: 64-68



11. Lerner, UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis. Journal Dent Res. 2006. 85, 7:584-595
12. Solís, V.S, Gómez, J.F. Efecto de estrógenos y progestinas en la formación de osteoclastos inducidos por estrés mecánico. Revista ADM. 2006. 63, 5:176180
13. Miguel H.R, Montenegro S.D, Pedroza N.I. Metabolismo Óseo: Actualización. Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina. 2002. 117 :18-21 Encontrado en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista117/m_oseo.html
14. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 1999, 20: 345-57
15. Mandalunis P.M. Remodelación ósea. Actualizaciones en Osteología 2(1): 16-18, 2006
Encontrado en: <http://www.aaomm.org.ar/Cap04.pdf>
16. Botella Llusia J. La Edad Crítica de la Mujer. 1998.
Hallado en: http://www.iqb.es/menopausa/cap6_2.htm
17. Yano K, Tsuda E, Washida N. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 1999;14 (4): 518-27.
18. García LS, Villanueva R, Bojalil PR. Determinación de la Producción de Interleucina-1 β al estímulo mecánico en osteoblastos cultivados *in Vitro*. Rev. ADM. 2003. 60; 3: 85-89.



-
-
19. Chen JR, Plotkin LI, Aguirre JI et al. Transient versus sustained phosphorylation and nuclear accumulation of ERKs underlie anti-versus pro-apoptotic effects of estrogens. *J Biol Chem.* 280:4632-4638
 20. Bunsen NH. Bone mineral density in adolescent woman using depot medroxyprogesterone acetate. *Journal Am Acad. Nurse Pract.* 2004; 16: 57-62.
 21. Frost HM. Bone remodeling and its relationship to metabolism bone diseases. Springfield, 1973
 22. Wronski, T. Cintrón M. et al. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988;123: 2
 23. Tanaka M, Ejiri S. Effect of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. *Journal Periodont Res* 2002; 37:161-165.
 24. Haruyama N. Estrous-cycle variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2002. 81(6): 406-410
 25. Schwartz Z, Dean DD, Lohmann CH, Boyan BD. The physiology of bone. *Fundamentals of periodontics*, 2da Edición. Quintessence Publishing Co. 2003.



ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

Fig. 1. Activación génica por una hormona. Fried H. Biología. 6ta Ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1995. Pp 283

Fig. 2. Modelo del segundo mensajero. Fried H. Biología. 6ta Ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1995. Pp 282

Fig. 3. Colesterol. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp.

Fig. 4. Síntesis de hormonas esteroideas.
Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp. 1047

Fig. 5. Formula química de las principales hormonas femeninas.
Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp. 1123

Fig. 6. Cambios evolutivos en el ovario adulto durante un ciclo de 28 días.
Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Ed. Chile: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005. Pp. 2419

Fig. 7. Regulación por retroalimentación de la función ovárica.
Ganong, W.F. Fisiología médica Ed. 20ª 2006. Editorial Manual Moderno. pp. 497.



Fig. 8. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp. 1118

Fig. 9. Dibujo esquemático de una diáfisis de hueso largo. Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España. Editorial Médica Panamericana 2002, Pp 270.

Fig.10. Osteoblastos y Osteoclastos. Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp 1087.

Fig 11. Osteoblasto. Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España. Editorial Médica Panamericana 2002, Pp 274

Fig 12. Osteoclasto. Ganong, W.F. Fisiología médica Ed. 20ª 2006. Editorial Manual Moderno. pp.430

Fig. 13. Laguna de Howship
Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España.
Editorial Médica Panamericana 2002, Pp. 287

Fig. 14. Factores que promueven la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos. Vía del RANK.
Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Ed. Chile: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005. Pp. 2508

Fig. 15. Formación de Osteoclastos.
Mandalunis P.M. Remodelación ósea. Actualizaciones en Osteología 2006. 2(1): 16-18



Fig. 16. Inhibición de la Osteoprotegerina. Mandalunis P.M. Remodelación ósea. Actualizaciones en Osteología 2006. 2(1): 16-18

Fig. 17. Cabeza perforante (cutting cone).

Lerner, UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis.

Journal Dent Res. 2006. 85, 7:584-595

Fig. 18. Osificación endocondral de un hueso largo.

Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España. Editorial Médica Panamericana

2002, Pp. 281

Fig. 19. Interacción de las hormonas esteroides con los factores de crecimiento y citocinas en las células óseas.

Kasper D. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Ed. Chile:

Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005. Pp. 2498

Fig. 20. Tasa de secreción de estrógenos y progesterona y concentración de gonadotropina coriónica durante el embarazo.

Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial

McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp.1140

Fig. 21 Secreción de estrógenos durante la vida de la mujer.

Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. 10ªEd. México. Editorial

McGraw-Hill Interamericana 2001, Pp. 1129

Fig. 22 Fotografía de un disco intervertebral cortado por la parte frontal de un adulto joven y el de una mujer de 80 años.

Geneser, F. Histología. 3ª Ed. España. Editorial Médica Panamericana

2002, Pp 268.



ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esq. 1. Factores de regulación de RANKL y Osteoprotegerina.

Miguel H.R, Montenegro S.D, Pedroza N.I. Metabolismo Óseo:

Actualización. Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina.

2002. 117 :18-21