

González Macías J, Olmos Martínez JM

Hospital Marqués de Valdecilla - RETICEF - Santander

## Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH

Correspondencia: Jesús González Macías - Departamento de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla - Avda. de Valdecilla, s/n - 39008 Santander  
Correo electrónico: mirgmj@humv.es

### Osteoporosis. Concepto

No existe una definición universalmente aceptada de osteoporosis. Una de las más convincentes es la propuesta por los NIH en 1993<sup>1</sup>, de acuerdo con la cual la osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que determina un aumento de la fragilidad ósea y una mayor tendencia a las fracturas. La pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura son consecuencia de una alteración en el fenómeno de renovación ósea, cuyo protagonista fundamental es la llamada "unidad de remodelación ósea". La osteoporosis no es por tanto, en definitiva, sino una alteración funcional de esta unidad.

Con posterioridad a la definición de la NIH, se ha sentido la necesidad de introducir un nuevo concepto, el de calidad ósea<sup>2</sup>, que no queda recogido en la misma. Dicho concepto engloba tanto los aspectos relacionados con la estructura del hueso como los relacionados con las características del tejido óseo ("propiedades intrínsecas del material óseo"). Es posible que en la tendencia a las fracturas de la osteoporosis intervenga una alteración en la calidad del material óseo, pero en general su importancia –en relación a la de la masa ósea y a la de los aspectos estructurales– es menor. Por ello puede aceptarse que la definición antes señalada sigue siendo válida.

### Remodelación ósea

El esqueleto es un órgano de soporte, y en cuanto tal está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que

resistir cargas mecánicas. Pero a diferencia de las estructuras de soporte inertes (columnas, vigas, etc.), el hueso es un órgano vivo, con capacidad para renovarse, y por tanto mantener sus condiciones de resistencia. Esta renovación tiene lugar de forma permanente, y ha recibido el nombre de "remodelación ósea"<sup>3,4</sup>. La velocidad con que se lleva cabo se conoce como "recambio" o "*turnover* óseo".

La unidad de remodelación ósea antes mencionada y responsable del fenómeno, consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. Dichas células son de diversos tipos, pero dos de ellas son las protagonistas principales del proceso: los osteoclastos (encargados de destruir el hueso), y los osteoblastos (encargados de formarlo). Intervienen prestando su apoyo otras células, como linfocitos, macrófagos, células endoteliales, neuronas, etc. El volumen de hueso renovado por cada unidad es de unos 0,025 mm<sup>3</sup>, y la tasa de renovación anual del esqueleto de aproximadamente un 10% (25-30% el hueso trabecular y 3-4% el cortical).

En el esqueleto, en un momento determinado, hay más de un millón de unidades activas. Dichas unidades están desacompañadas: unas se encuentran en fase inicial, otras en fase final, y otras en distintas fases intermedias. Existe una asimetría temporal entre la intervención de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los primeros desarrollan su tarea destructiva en unas 2-3 semanas, mientras que los segundos tardan 4-5 meses en reemplazar el hueso destruido. Entre la actuación de ambos tipos celulares hay una fase intermedia que se

denomina “de inversión”, y que dura unas 2 semanas. En ella unas células de origen no bien determinado –aunque probablemente de linaje osteoblástico (no macrófago, como se pensaba antes)–, limpian la superficie ósea producto de la resorción, preparándola para la fase formativa.

La organización espacial de las unidades de remodelación varía según asienten en el hueso cortical o en el trabecular<sup>5</sup>. En el primer caso los osteoclastos actúan en el seno del hueso, desplazándose longitudinalmente a medida que desarrollan su actividad resorptiva. Por tanto, el resultado de su actuación es una cavidad tuneliforme. Tras los osteoclastos avanzan los osteoblastos, cerrando dicha cavidad. Lo hacen formando capas óseas cilíndricas y concéntricas, dispuestas desde las paredes de la cavidad al centro de la misma. El resultado es la llamada “osteona” o unidad estructural ósea, que en el caso del hueso cortical se conoce también con el nombre de “sistema de Havers”.

En el hueso trabecular los osteoclastos actúan en la superficie ósea, y no se mueven de manera longitudinal, sino en un zig-zag errático, en que la célula vuelve a pasar por donde ya había actuado previamente. El resultado final de su actuación es una oquedad con una morfología que recuerda la de una laguna. Los osteoblastos la rellenan también por capas de la profundidad a la superficie. La cavidad, una vez rellena, tiene al corte un aspecto de semiluna. Dicha semiluna constituye la unidad estructural ósea u osteona del hueso trabecular (algunos autores se refieren a ellas como “hemiosteonas”, al comparar este aspecto en semiluna con el aspecto cilíndrico de las láminas del sistema de Havers). La superficie endóstica también puede presentar unidades de remodelación de estas características.

El proceso de remodelación, junto a la función primordial de permitir al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte, está al servicio de otros fenómenos biológicos de gran interés. En primer lugar, permite modificar la forma del hueso, para adaptarse a los cambios de las necesidades mecánicas. Además, interviene en la regulación de la calcemia. Por otra parte, se ha demostrado su importancia en el mantenimiento de las células madres hematopoyéticas, alojadas en la médula ósea junto a la superficie trabecular. Finalmente, se ha señalado su intervención en la homeostasis del equilibrio ácido-base.

Antes de abandonar este apartado de remodelación ósea, debemos señalar la existencia de otro proceso, conocido como “modelación”<sup>6</sup>, fundamentalmente funcionante durante el desarrollo, y determinante de la transformación morfológica y estructural del hueso a lo largo del mismo. Consiste en la formación de hueso no precedida de resorción en determinados lugares (fundamentalmente el periostio, con lo que el diámetro externo del hueso aumenta) y la resorción en otros (endostio, para aumentar la cavidad medular, y algunas zonas del periostio –las que se deben transformar de metáfisis en diáfisis–). En la vida adulta se mantienen la formación subperióstica y

la resorción endóstica aunque con mucha menor intensidad. Ello supone un desplazamiento del hueso hacia fuera (alejándose del eje central), lo que aumenta la resistencia ósea y neutraliza en parte el deterioro que el hueso sufre con el envejecimiento. Algunos autores consideran prácticamente sinónimos los conceptos de “modelación” y “formación ósea no precedida de resorción”, y aunque esta afirmación no siempre es correcta, lo es la mayor parte de las veces.

En un adulto sano el 97% de la formación ósea se debe a remodelación, y sólo el 3% a modelación.

## Células de la unidad de remodelación ósea

Ya hemos comentado que los principales protagonistas celulares de la unidad de remodelación ósea son los osteoclastos y los osteoblastos.

### 1. Osteoclastos

El osteoclasto es una célula multinucleada, producto de la fusión de precursores mononucleares (preosteoclastos), mediante la participación, entre otros factores, de la proteína DC-STAMP. Su origen es hematopoyético, derivando de una célula que es precursor común del osteoclasto y el macrófago. Para destruir hueso adopta una morfología especial<sup>7,8</sup>, en virtud de la cual la parte de la membrana de la célula que se pone en contacto con aquél adopta un carácter rugoso, que en las imágenes histológicas se describe como “borde en cepillo”. Dicho borde está constituido por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir el hueso. Los hidrogeniones eliminan el componente mineral, y los enzimas el colágeno. A fin de que dichas sustancias permanezcan entre el osteoclasto y la superficie ósea desarrollando su función, en la periferia de la zona rugosa se forma un anillo cuya superficie tiene la propiedad de unirse íntimamente al hueso; el resultado es que en el interior de dicho anillo queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden escapar. El anillo está principalmente constituido por actina, y la razón por la que su superficie tiene apetencia por el hueso es que posee moléculas de integrina  $\alpha\beta3$ , que tienden a unirse a secuencias RGD (arginina-glicina-aspartato) presentes en diversas proteínas del hueso (vitronectina, fibronectina, osteopontina). Tanto en la formación del anillo de actina como en la de la superficie rugosa, juega un papel fundamental el citoesqueleto de la célula. La configuración que adopta éste, además, marca el camino a unas vesículas citoplasmáticas que se dirigen a las microvellosidades para liberar en ellas su contenido y verterlo al espacio sellado, donde ejercerán su efecto osteodestructivo.

En el desarrollo del osteoclasto y en su activación funcional es primordial un receptor de superficie denominado RANK. Sobre él actúa una molécula conocida como “ligando del RANK” o RANKL<sup>9</sup>, presente en la membrana de células de estirpe osteoblástica (precursores de los osteoblastos y células mesenquimales del estroma medu-

lar). La interacción RANK-RANKL implica por tanto un contacto directo célula-célula. No obstante, el RANKL está ocasionalmente presente en forma soluble. Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula, el M-CSF, para la que el osteoclasto también posee un receptor específico (c-fms). El M-CSF es formado también por células de estirpe osteoblástica, pero no está unido a la membrana celular, sino que es un factor soluble. Las células de linaje osteoblástico, además de estas dos sustancias, producen otras para las que también existen receptores en el osteoclasto (ej. OSCAR, TREM2)<sup>10</sup>, a las que se considera “coestimuladoras” respecto al sistema RANK-RANKL. Por otra parte, también actúan sobre el osteoclasto sustancias originadas en otros tipos celulares; de ellas, una son activadoras (TNF, VEGF-C) y otras inhibidores (calcitonina). La propia interacción del osteoclasto con la matriz ósea aumenta su supervivencia.

La estimulación de los osteoclastos por el RANKL da lugar a la activación de diversas vías de señalización intracelular (NFκB y varias MAPK)<sup>11,12</sup>, con producción de distintos factores, de los que en especial debe mencionarse por su importancia el NFATc1<sup>13</sup>. La actuación de los coestimuladores (ligandos de OSCAR y TREM2) activa vías en las que están presentes moléculas adaptadoras con motivos ITAM, la fosfolipasa C (PLC), la calmodulina y la calcineurina. Curiosamente, el RANKL puede regular negativamente la formación de osteoclastos.

Una proteína característica de los osteoclastos es la fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART), cuyo papel fisiológico no está bien definido.

Los osteoclastos están implicados en otras funciones, además de en la estrictamente osteorresortiva. Algunas tienen que ver con la propia homeostasis ósea, como su capacidad para estimular osteoblastos, sobre la que volveremos más adelante. Por otra parte, regulan la egresión de la médula ósea de células madre hematopoyéticas (en lo que están implicados determinados receptores y la secreción de enzimas proteolíticos), y pueden intervenir en fenómenos inmunes en procesos inflamatorios.

## 2. Osteoblastos

Los osteoblastos tienen un origen mesenquimatoso, y poseen precursores comunes con células como el fibroblasto, el miocito o el adipocito. La diferenciación a osteoblastos de sus precursores exige la presencia en ellos de los factores de transcripción runx 2, osterix, ATF4 (o CREB 2) y AP1 (factor de transcripción heterodimérico compuesto de proteínas de las familias Fos y Jun). Poseen un potente aparato ribosomal, acorde con la intensa síntesis de proteínas que desarrollan. De ellas, la más importante cuantitativamente es el colágeno, pero sintetizan también otras proteínas de función no siempre bien conocida, entre las que debe señalarse, por ser la más conocida, la osteocalcina. Además de sintetizar proteínas, el osteoblasto dirige la mineralización ósea. El tejido óseo no mineralizado se denomina “osteoides”, y está formado por capas que se van sintetizando de la pro-

fundidad a la superficie, estando definidas por la distinta orientación de las fibras de colágeno en cada una de ellas. Su mineralización se realiza progresivamente desde las capas más profundas a las superficiales, tras un tiempo de maduración del osteoide. La fosfatasa alcalina es una proteína de los osteoblastos que interviene en el proceso de mineralización destruyendo un inhibidor de la misma, el pirofosfato, con lo que además aumenta la concentración local de fosfato.

De forma un tanto sorprendente, el osteoblasto tiene, junto a la función osteoformadora que acabamos de comentar, una función reguladora de la destrucción ósea. Según hemos dicho antes, el osteoblasto –o sus precursores– poseen capacidad para producir sustancias que estimulan al osteoclasto. El RANKL es la más representativa, aunque no la única. El osteoclasto, además, produce una sustancia –la osteoprotegerina (OPG)<sup>9</sup>–, que presenta afinidad por el propio RANKL, de forma que se une a él impidiendo que éste acceda al RANK, y por tanto evitando la estimulación del osteoclasto. En definitiva, el comportamiento del osteoclasto varía con la relación RANKL/OPG. Numerosos factores que actúan sobre el osteoclasto (PTH, 1,25 (OH)2D, estrógenos...) lo hacen, al menos en parte, de forma indirecta, a través del osteoblasto, modificando esta relación RANKL/OPG. El osteoblasto no sólo tiene capacidad para estimular al osteoclasto (función que desarrolla cuando se inicia la actividad de una unidad de remodelación), sino también para inhibirla (cuando los osteoclastos tienen que finalizar su actuación 2-3 semanas después), lo que llevan a efecto a través de la OPG, y del sistema de las efrinas<sup>14</sup>, a que nos referiremos con más detalle más adelante (el osteoblasto tiene en su membrana la llamada EphB4, que al unirse a la efrina B2 presente en la membrana del osteoclasto, frena a éste).

Ahora nos interesa centrarnos en los aspectos osteoformadores del osteoblasto. La principal vía de señalización implicada en ella –aunque no la única– se considera que es el sistema Wnt-βcatenina<sup>15,16</sup>. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es fosforilar a la βcatenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la βcatenina se acumula en el citoplasma y pasa al núcleo. En él da lugar a un aumento de los factores de transcripción “factor de las células T/factor estimulador de los linfocitos” (TCF/LEF), que estimulan los genes implicados en la formación ósea, incluyendo el runx 2. Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el TGFβ, IGFs, FGF, PDGF, endotelina, PTHrP, etc.

La vía Wnt-βcatenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la βcatenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG,

desviándolo a favor de la segunda. En líneas generales cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis. Se ha sugerido que el ligando del LRP5 decide cual de las dos funciones debe predominar.

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt- $\beta$ catenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related Proteína 1*), el Dickkopf 1 (DKK1) o la esclerostina, a la que nos volveremos a referir enseguida. También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines.

El osteoblasto, tras formar osteoide, puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado (osteoblastos de superficie o de revestimiento), puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor (transformándose en una célula que denominados “osteocito”), o puede morir por apoptosis. Esto último constituye el destino de la mayoría de los osteoblastos.

Los osteocitos<sup>17,18</sup> tienen prolongaciones que los unen entre sí y con los osteoblastos de superficie mediante “*gap junctions*”. Se considera que desarrollan una función primordial en la remodelación ósea, estando implicados tanto en la puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea como en su finalización. Lo primero se lleva a cabo por mecanismos mal conocidos, pero que se supone que consisten en la detección de las alteraciones producidas en el hueso (microfracturas), a raíz de lo cual envía una señal a la superficie ósea para que se activen los osteoclastos. Otro tanto ocurre cuando sufren apoptosis. Es probable que más bien los osteocitos estén continuamente enviando a la superficie ósea señales de inhibición de los osteoclastos (tal vez desarrollen esta función el TGF $\beta$  y el NO), y que en realidad lo que ocurra sea que tras detectar la lesión ósea, dejen de enviarlas. Por otra parte, como decíamos, el osteocito parece estar también implicado en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que esta ha formado la cantidad de hueso necesaria. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de esclerostina, una sustancia que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt- $\beta$ catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo. Sin embargo, persisten aspectos sin esclarecer. Por ejemplo, un modelo de ratón deficiente en osteocitos tiene reducida la formación ósea, a pesar de la falta de células formadoras de esclerostina.

La apoptosis de los osteocitos, además de determinar el inicio de la resorción ósea, produce por sí misma un aumento de fragilidad por razones mal conocidas. Entre los fenómenos que determinan apoptosis de los osteocitos deben señalarse, además de la falta de estímulo mecánico, la falta de estrógenos y los glucocorticoides.

## Regulación de la remodelación ósea

La remodelación ósea está sometida a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o el osteoblasto, algunos de los cuales han sido mencionados en la descripción que acabamos de hacer de estas células. Vamos a considerarlos a continuación, sistematizándolos en tres apartados: 1) factores implicados en el denominado “diálogo osteoclastos-osteoblastos” (es decir, que relacionan ambos tipos celulares entre sí)<sup>19-22</sup>; 2) otros factores reguladores locales (procedentes de células del microambiente óseo diferentes de los osteoclastos y los osteoblastos); 3) factores sistémicos.

### 1) Factores implicados en el diálogo osteoclastos-osteoblastos (Figura 1)

Los factores concretos que conectan ambos tipos celulares, y la forma en que lo hacen, son en gran parte desconocidos y, por lo que la descripción que se hace de ellos es hasta cierto punto especulativa.

La primera idea que conviene tener en cuenta es la de que la relación entre los osteoclastos y los osteoblastos no es estática y constante, sino que se va modificando a lo largo de las distintas fases evolutivas de la unidad de remodelación.

#### a) Puesta en marcha de la unidad de remodelación. Destrucción ósea

Como hemos señalado ya, se considera que cuando los osteocitos detectan la necesidad de que una parte del hueso sea renovada<sup>23</sup>, envían señales estimuladoras (o dejan de enviar señales inhibitoras) a la superficie ósea, de forma que se inicia la osteoclastogénesis. Se supone que esas señales son recibidas por células de estirpe osteoblástica, que responden sintetizando factores quimiotácticos para los precursores de los osteoclastos (ej. esfingosina-1-fosfato, osteopontina), produciendo RANKL y otras sustancias activadoras de la osteoclastogénesis y de los osteoclastos maduros, y liberando una collagenasa que prepara la superficie ósea para que comience la resorción. El tipo de osteoblastos implicados en estos fenómenos no se conoce bien, pero podría tratarse de osteoblastos de revestimiento o de células mesenquimales; en cualquier caso, parece que pertenecen a un subtipo concreto de células de linaje osteoblástico que expresan ICAM-1. Es posible que el RANKL y el M-CSF también sean producidos por los propios osteocitos, de la misma forma que también se ha considerado la posibilidad de que los cuerpos apoptóticos de los osteocitos puedan aumentar la formación de los osteoclastos. Se ha señalado también que los preosteoclastos atraídos por los agentes quimiotácticos a los lugares en que se va a poner en marcha una unidad de remodelación, pueden encontrarse alojados, ya parcialmente activados, en nichos próximos a la misma, desde los cuales se desplazarían hasta ella.

#### b) Fase de inversión. Fenómeno de acoplamiento

Una vez que se ha destruido la cantidad de hueso adecuada, debe frenarse la actividad de los osteoclastos, que finalmente mueren por apoptosis, y estimularse al de los osteoblastos. El hecho de que



los osteoblastos se activan en el mismo lugar en que previamente han actuado los osteoclastos, y a continuación de ellos, constituye un fenómeno que se conoce como “acoplamiento”, o adecuación tempororo-espacial entre la acción de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los mecanismos responsables no están establecidos con seguridad, pero se consideran diversas posibilidades, todas ellas compatibles entre sí:

I.- Sustancias liberadas de la matriz ósea

Durante la formación de la matriz ósea quedan enterradas en ella, en forma inactiva, sustancias sintetizadas por los propios osteoblastos o procedentes de la circulación, que con la resorción ósea se liberan y se activan, desarrollando un efecto modulador de la actividad de las células óseas. La mejor conocida es el TGF $\beta$ , que por una parte inhibe a los osteoclastos, y por otra atrae (efecto quimiotáctico) precursores de los osteoblastos y estimula su proliferación. Otras sustancias liberadas de la matriz ósea y estimuladoras de los osteoblastos son los IGFs, BMPs, FGF y el PDGF. Se discute hasta que punto los enzimas proteolíticos presentes en el espacio sellado contribuyen a su activación (actuando sobre la forma inactiva) o a su inactivación (actuando posteriormente sobre la forma activada), de manera que parece necesario alcanzar unos niveles óptimos.

II.- Liberación por los osteoclastos de sustancias estimuladoras de los osteoblastos

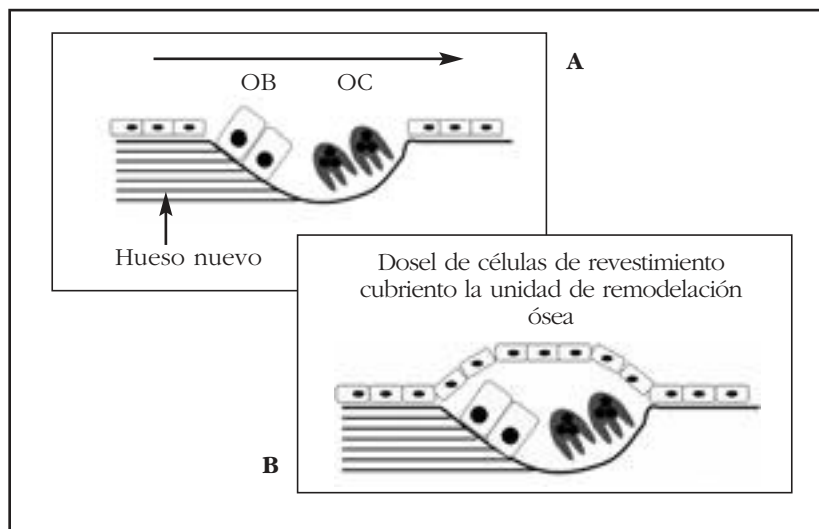
Aunque mal conocidas, se incluye como probable candidata dentro de este apartado la cardiotrofina (que señaliza a través de la glicoproteína 130).

III.- Mecanismos dependientes de un contacto célula-célula

En la proximidad de los osteoclastos existen células de estirpe osteoblástica, con las que establecen contacto. Dicho contacto se ve favorecido por la existencia de una capa de células de dicha estirpe (del tipo de los osteoblastos de revestimiento) cubriendo el espacio que ocupa la unidad de remodelación, a la que solemos referirnos con el término de “dosel” (*canopy* en la literatura anglosajona). Las células de este dosel pueden encontrarse próximas a los osteoclastos. Es incluso posible que algunas células del dosel sean precursores de los osteoclastos (una variante de macrófagos que algunos autores llaman “osteomac” –de *osteal macrophages*–).

Por otra parte, al espacio en remodelación limitado por el hueso y el dosel tienen acceso vasos sanguíneos por los que pueden acceder al foco de resorción células precursoras de los osteoblastos. Es probable que además puedan hacerlo

Figura 1. Unidad de remodelación ósea señalando: A.- La intervención sucesiva de osteoclastos (negros) y osteoblastos (grises); B.- El dosel que cubre el espacio en remodelación



directamente desde la médula ósea a través de las células del mismo dosel, atraídas por los factores que se liberan en el foco de resorción. Otro factor que favorece el contacto célula-célula viene proporcionado por el hecho de que tanto los osteoclastos como los osteoblastos disponen de prolongaciones citoplasmáticas (similares a las de los osteocitos) que les permiten contactar aunque sus cuerpos celulares estén a cierta distancia.

Antes hemos señalado cómo, en la fase resorptiva, la conexión osteoblastos-osteoclastos se traduce en la estimulación de los segundos por el RANKL producido en los primeros. En esta segunda fase de la evolución de la unidad de remodelación ósea, la relación RANKL/OPG cambia, y se produce un desplazamiento a favor de esta última, de forma que predomina la OPG y los osteoclastos son inhibidos. Este cambio es inducido, al menos en parte, por los propios osteoclastos. Efectivamente, los osteoblastos tienen un receptor de membrana (Notch) para el que los osteoclastos poseen varios ligandos, también situados en su membrana (Jagged y Delta). Se cree que la activación del receptor Notch promueve la síntesis de proteínas Wnt, que probablemente se estimula además por otras razones aún no esclarecidas. El sistema Wnt- $\beta$ catenina determina el cambio en la relación RANKL/OPG a favor de esta que antes comentábamos –además de estimular la diferenciación osteoblástica–.

Entre los osteoclastos y los osteoblastos se establece relación, además, mediante otro sistema ligando-receptor en que los dos elementos se encuentran en las membranas de estas células. Se trata del sistema de las efrinas<sup>14</sup>. Lo que tiene de interesante este sistema es que, cuando sus dos elementos se unen, se promueven señales no sólo hacia la célula que contiene el receptor, sino también hacia la que contiene el ligando. En el caso que ahora nos ocupa, se estimula el osteoblasto y

se inhibe el osteoclasto. El osteoclasto presenta la efrina B2 y el osteoblasto su receptor EphB4.

*c) Formación ósea y finalización de la actuación de las unidades de remodelación*

Una vez activados los osteoblastos, se produce la síntesis ósea. En ella parece darse un fenómeno de autoalimentación, ya que los osteoblastos sintetizan sustancias que les estimulan a ellos mismos de forma autocrina (IGF, TGF, FGF, BMP...). Una de las sustancias a las que hoy se da más importancia es la PTHrP<sup>24,25</sup>, para la que el osteoblasto tiene un receptor (PTHrP1) que es común para ella y la PTH. El efecto osteoestimulador de la PTHrP debe ser intermitente, por lo que su actuación debe darse en un contexto en el que intervenga algún mecanismo que determine dicha intermitencia.

Cuando la síntesis ósea ya ha producido la cantidad de hueso adecuada, debe cesar. Esta tarea parece recaer también en los osteocitos. Estos reciben alguna información (tal vez mecánica) en virtud de la cual sintetizan esclerostina, que inhibe la acción de las proteínas Wnt a través de su efecto en el correceptor LRP5. Es probable que intervengan otros mecanismos, algunos de ellos de carácter físico: un mecanostato que detecte que ya se ha formado la cantidad de hueso adecuada, o un mecanismo topográfico, al que nos vamos a referir a continuación, capaz de detectar que ya no existen espacios vacíos en la superficie ósea.

**IV.- Mecanismo topográfico**

Existen datos a favor de que la propia existencia de un espacio carente de hueso determina la puesta en marcha de mecanismos de formación ósea en relación con algún fenómeno que detecta la configuración superficial o los límites espaciales del tejido óseo. Tal vez estén implicados aspectos relacionados con el reparto de la carga mecánica a dicho nivel.

**2) Otros factores locales**

Al margen de los factores implicados en el diálogo osteoclastos-osteoblastos (locales por definición), en la regulación de la remodelación ósea intervienen otros factores sintetizados en otros tipos celulares también presentes en el microambiente óseo: linfocitos, macrófagos, células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos). Estos factores con frecuencia se codeterminan. Por otra parte, pueden ser capaces de actuar tanto sobre el osteoclasto como el sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por tanto un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). A veces su actuación sobre los osteoblastos acaba repercutiendo sobre los osteoclastos a través del sistema RANKL/OPG.

Estos factores suelen ser citocinas y factores de crecimiento<sup>26-28</sup>. Unos determinan una disminución de la masa ósea, como es el caso de las denominadas citocinas inflamatorias –IL-1, TNF, IL-6–, que promueven la destrucción ósea, y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGFβ, la PTHrP, etc.

**3) Otros factores sistémicos**

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales (hormonas) y mecánicos.

**I.- Hormonas**

- PTH.- La PTH endógena parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Este es, al menos, el efecto que se ha comprobado para la PTH cuando se administra de forma mantenida. Tal efecto se desarrolla a través de los osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea<sup>29</sup>. Las razones de estas diferencias no se conocen bien. Sobre el mecanismo por el que la PTH desarrolla su efecto anabolizante volveremos después.

- Estrógenos.- Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos<sup>30-31</sup>. Por una parte, existen receptores para ellos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los segundos de los cuales desvían la relación RANKL/OPG a favor de esta última. Por otra parte, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

- Glucocorticoides.- Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto permisivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea<sup>32</sup>. Los glucocorticoides disminuyen la osteoprotegerina.

- Calcitonina.- La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knockout para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea<sup>33</sup>.

- Serotonina.- Hemos señalado ya que la serotonina se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos<sup>34</sup>. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella. Nuestros conocimientos de los efectos de la serotonina sobre el hueso se encuentran aún en una fase muy preliminar.

**II.- Factores mecánicos**

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravedez, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los mecanismos a través de los cuales se desarrollan estos efectos no se conocen plenamente, pero parecen implicar a los osteocitos<sup>35-36</sup>. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas. Otros estudios sugieren la intervención de

canales iónicos presentes en la membrana de los osteocitos. En cualquier caso, el estímulo detectado por las estructuras de membrana debe trascender al citoesqueleto y activar vías de señalización intracelular (MAPK).

En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de *runx 2* y *osterix*, así como de  $\beta$ catenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el *Dkk1*. Además del sistema esclerostina-Wnt- $\beta$ catenina, en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el NO y las PGs. También está implicada la relación RANKL/OPG, tal vez en relación con las modificaciones en la  $\beta$ catenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *ko*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos, lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos.

La PTH sensibiliza al hueso a las señales mecánicas, según parece indicar el hecho de que el efecto anabólico del estímulo mecánico se pierde en ratones sometidos a paratiroidectomía. La PTH inhibe la esclerostina, ejerciendo por ello un efecto sinérgico con la  $\beta$ catenina en la respuesta al estímulo mecánico.

Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks. La modelación ósea (formación subperióstica) sin embargo, no se ve afectada negativamente en esta situación.

La respuesta al estímulo mecánico disminuye progresivamente si persiste de forma mantenida, por lo que la sobrecarga mecánica es más eficaz desde el punto de vista osteogénico si se realiza intermitentemente.

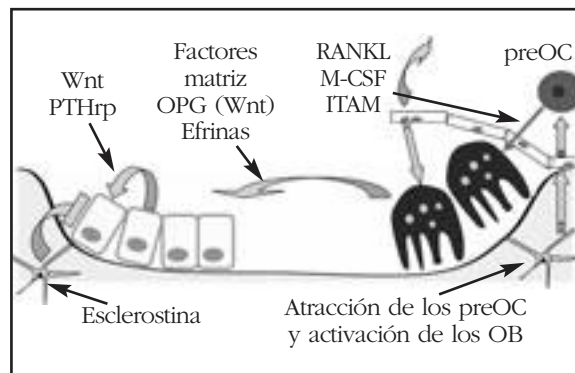
### Alteración de las unidades de remodelación en la osteoporosis

Hemos indicado al comienzo del capítulo que la osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea<sup>37</sup>. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”. (Figura 2).

#### a) Balance negativo

En el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como “balance cero”. Sin embargo, alrededor de los 40 años, o tal vez algo antes, la cantidad de

Figura 2. Mecanismos implicados en el diálogo bidireccional existente entre osteoblastos y osteoclastos. Ver texto para una explicación detallada



hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de “balance negativo”. Dado que, como ya se ha dicho, el número de unidades habitualmente funcionante en el esqueleto es superior a un millón, ello significa que a partir de dicha edad existen más de un millón de puntos en que se está perdiendo masa ósea. El resultado, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma. Dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos. El balance negativo es una condición *sine* que *non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos (debido en parte a una disminución de sus precursores, en parte a una disminución de su diferenciación y en parte a una disminución de su supervivencia) como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también descendiendo en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse. Por otra parte, este aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno que conocemos como “aumento del recambio”, que se comenta en el apartado siguiente. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormo-

nas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

#### b) Aumento del recambio óseo

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio. Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como “osteoporosis de recambio alto”. El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada “osteoporosis postmenopáusica”. En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis –menos frecuentes– en que el recambio no está aumentado, como por ejemplo la osteoporosis idiopática del varón.

### Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación. (Figura 3)

Las diferencias en la estructura y la disposición espacial de las osteonas en el hueso trabecular y el cortical determina que la repercusión de las alteraciones de la unidad de remodelación que acabamos de comentar sea distinta en ambos compartimentos óseos.

#### a) Hueso trabecular

Como consecuencia del balance negativo se establece una disminución de la masa ósea que se traduce en primer lugar en un adelgazamiento de las trabéculas. Por otra parte, el aumento de recambio intensifica este adelgazamiento, lo que junto al mayor recorrido de los osteoclastos propio de esta situación, tiende a ocasionar perforación trabecular. La acumulación de perforaciones hace que gran parte de las trabéculas vaya desapareciendo, de manera que el aspecto morfológico del entramado trabecular pasa de lo que se denomina “patrón en placas” (“plate” en inglés) a un “patrón en varillas” (“rod”): es decir, de paredes que dejan huecos entre sí, como una esponja o un panal de abejas, a una especie de celosía tridimensional, con menor capacidad para soportar las cargas mecánicas. Por otra parte, la misma pérdida de material trabecular determina una desconexión entre las trabéculas, que dejan por tanto de apoyarse unas en otras, lo que disminuye aún más su capacidad para soportar cargas<sup>38,39</sup>. En concreto, la mayor parte de las trabéculas que se pierden son las de disposición horizontal, por lo que las verticales que se han conservado pierden el efecto

arbotante que les proporcionan las horizontales al unir las entre sí. Ello hace que las trabéculas verticales residuales sean, a efectos funcionales, de mayor longitud, lo que facilita su encurvamiento (“pandeo”) y a la larga su fractura.

Al hecho de que el entramado trabecular consista en trabéculas más delgadas y mal conectadas entre sí, se añade otro fenómeno de interés: el de la “concentración de tensiones” a nivel de las unidades de remodelación activas. Desde que una unidad de remodelación inicia su actividad hasta que la finaliza, se genera un espacio carente de hueso (el correspondiente al hueso que ya se ha destruido pero aún no ha sido sustituido por el de nueva formación). Su presencia en una trabécula delgada determina un punto de debilidad en que se concentran las tensiones que dicha trabécula debe soportar (en terminología anglosajona, “stress risers”)<sup>38</sup>. En él se establece con facilidad la fractura de la trabécula, de la misma forma que si sometemos a una carga una estructura (por ejemplo, un bastón) a la que hemos adelgazado en un punto determinado, tenderá a romperse por éste. En las situaciones de alto recambio, dado que en ellas el número de unidades de remodelación activas es mayor, lo será también el número “concentradores de tensión”, y por tanto el de puntos en que existe riesgo de que se desarrolle una fractura. Los espacios libres de hueso por estarse renovando, determinantes de las concentraciones de tensión, con frecuencia se conocen en conjunto como “espacio en remodelación”, y la literatura anglosajona tiende a describirlos con el término de “remodeling transient”<sup>40</sup>, para dar a entender que la pérdida ósea que suponen es de carácter reversible (transitorio), puesto que desaparece una vez que los osteoblastos rellenan el hueco formado previamente por los osteoclastos.

En el hombre la disminución de masa ósea con la edad no se establece a expensas de un aumento del recambio (probablemente en relación con la ausencia de un fenómeno equivalente al menopáusico), sino del balance negativo, de forma que sus trabéculas más que sufrir un proceso de perforación y desconexión, lo hacen de adelgazamiento.

#### b) Hueso cortical

En el hueso cortical el balance negativo de las unidades de remodelación ocasiona un adelgazamiento de las paredes de los sistemas de Havers, lo que determina una mayor anchura de su canal. En los cortes histológicos transversales, esta mayor anchura del canal se traduce en la presencia de cavidades circulares, que proporcionan al tejido óseo un aspecto poroso, por lo que se habla de “porosidad cortical”.

Por otra parte, en las osteonas más próximas al endostio, la coincidencia del adelgazamiento de los sistemas de Havers –por el balance negativo– con el mayor recorrido de los osteoclastos –por la exaltación de su actividad–, puede determinar una perforación de su pared, de forma que el canal de Havers se pone en contacto con el tejido de la médula ósea. En tal caso, dicho tejido se adentra hacia el interior del sistema de Havers, lo que en



definitiva supone que la médula ósea gana espacio a costa de lo que podríamos calificar de un retroceso del endostio. El resultado, lógicamente, es un adelgazamiento de la cortical.

*c) Consecuencias comunes al hueso trabecular y al cortical: modificaciones en las propiedades intrínsecas del tejido óseo*

El aumento del recambio tiene, además de los inconvenientes señalados, el de modificar las propiedades intrínsecas del material óseo negativamente, debido a que supone la existencia de una excesiva cantidad de hueso juvenil e inmaduro<sup>41</sup>. Las propiedades idóneas del tejido óseo son las correspondientes al hueso maduro. La maduración del tejido óseo implica distintos fenómenos, de los que merecen señalarse el desarrollo de puentes de colágeno de unas determinadas características, y una mineralización desarrollada en dos fases (mineralización primaria y secundaria), con la adquisición por los cristales de hidroxiapatita del tamaño adecuado. La renovación demasiado rápida del hueso no permite la maduración de los puentes de colágeno, la mineralización secundaria ni la formación de cristales de hidroxiapatita de las dimensiones correctas.

Por otra parte, el aumento del recambio podría tener un efecto beneficioso, en primer lugar por evitar la acumulación de microlesiones de fatiga, que tienden a aumentar con el envejecimiento del hueso, y en segundo lugar por dificultar la propagación de las mismas, dada la mayor heterogeneidad en la mineralización de las osteonas que supone (más mineralizadas las más antiguas, menos las más jóvenes). No obstante, la disminución de la masa ósea supuesta por el aumento del recambio determina que las cargas habituales supongan, en términos relativos, una sobrecarga, lo que debería facilitar la aparición de un mayor número de microlesiones. Ello, junto al hecho de que no se conoce bien la trascendencia exacta de las microlesiones, particularmente dentro de niveles fisiológicos<sup>42</sup>, hace que estos comentarios deban reconsiderarse meramente especulativos.

*d) Recapitulación*

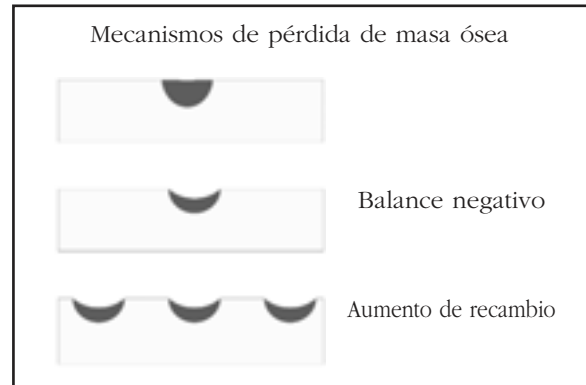
Por lo tanto, los fenómenos determinantes de la fragilidad ósea como consecuencia de la alteración del funcionamiento de las unidades de remodelación propia de la osteoporosis, son los siguientes:

- Adelgazamiento de las trabéculas y de la cortical.
- Desaparición de parte del entramado trabecular, con desconexión el mismo.
- Aumento del número de concentradores de tensión en las trabéculas.
- Porosidad cortical.
- Inmadurez del tejido óseo.

**Consecuencias de la administración intermitente de PTH sobre las alteraciones de la estructura y la calidad del hueso propias de la osteoporosis**

Hemos señalado ya que la PTH administrada de forma continua determina en general una disminución de la masa ósea, principalmente como

Figura 3. Balance negativo de la unidad de remodelación y aumento de recambio óseo como mecanismos determinantes de la pérdida de masa ósea en la osteoporosis



consecuencia de una estimulación de la actividad osteoclástica, y por tanto de la resorción ósea. Sin embargo, administrada de forma intermitente tiene un efecto osteoformador, también denominado anabólico. De los mecanismos celulares que conducen a este efecto nos ocuparemos más tarde. Ahora vamos a ocuparnos de su repercusión sobre la estructura y la masa ósea<sup>43,44</sup>.

En el efecto de la PTH administrada intermitentemente parecen poder distinguirse dos fases: una primera, de unos meses de duración, en que únicamente está incrementada la actividad de los osteoblastos, con el consiguiente efecto osteoformador, y una segunda en que está aumentada tanto la actividad de los osteoblastos como la de los osteoclastos, de manera que lo que ocurre en ella en definitiva es un aumento del recambio (*turnover*) óseo con balance positivo, cuyo resultado, como veremos enseguida, es también osteoformador. El aumento de la actividad osteorresorptiva se detecta unos meses después del comienzo de la administración de la hormona.

En la primera fase están estimulados tanto los osteoblastos que están actuando en las unidades de remodelación activas como algunos de los que se encuentran en superficies quiescentes (probablemente, los propios osteoblastos de revestimiento)<sup>45</sup>, es decir, que no han sufrido resorción previa: los osteoblastos de la superficie externa (periostio), de la superficie interna (endostio) y de la superficie trabecular que no se encuentra en remodelación. En este último caso, parece que en concreto pueden activarse los osteoblastos que se encuentra alrededor de las unidades de remodelación, si bien una posibilidad alternativa es que los propios osteoblastos activos de dichas unidades desborden los límites de la misma y ocupen parte del hueso que la rodea. En cualquier caso, no puede descartarse la posibilidad de que en la superficie trabecular se forme hueso de *novo* con total independencia de las unidades de remodelación, como se ha defendido<sup>45</sup> sobre la base de que el aumento del volumen trabecular del 35% al cabo del primer año de administración de PTH no

podría explicarse si sólo se produjera en dichas unidades. El hueso formado en los lugares previamente sometidos a resorción (es decir, en las unidades de remodelación) es a veces calificado de "hueso de remodelación", y el formado en lugares no sometidos a resorción previa (superficies quiescentes), de "hueso de modelación".

El estímulo de los osteoblastos de las superficies interna y externa se traduce en aumento del grosor de la cortical, y por tanto de la resistencia ósea. En concreto, el depósito subperióstico determina un aumento del diámetro externo del hueso, y merece la pena recordar a este respecto que la eficacia mecánica proporcionada por una unidad de tejido óseo es tanto mayor cuanto mayor sea la distancia que la separa del eje del hueso (mayor módulo de inercia). Por lo tanto, el tejido óseo apuesto bajo el periostio es especialmente útil desde el punto de vista mecánico. Existen, no obstante, dudas respecto al alcance exacto de la aposición subperióstica de hueso, y en cualquier caso parece ser heterogénea, en el sentido de que se desarrolla más en unos huesos que en otros (probablemente más en los tubulares), sobre todo si se añade un estímulo mecánico, como el soporte de peso, que colabora con la PTH en su efecto anabólico.

Las unidades de remodelación que están activas cuando comienza a administrarse la PTH –más abundantes en el hueso trabecular– están fundamentalmente en fase formadora, ya que la actuación de los osteoclastos es muy breve (unas dos-tres semanas) en relación con la de los osteoblastos (varios meses). El estímulo de estos osteoblastos sitúa la unidad de remodelación en balance positivo, lo que hace que aumente el grosor de la osteona. Como acabamos de señalar, algunos autores opinan que el efecto estimulador de la PTH sobre los osteoblastos de la unidad de remodelación se extiende a los osteoblastos de superficie que la rodean, de manera que el balance positivo desbordaría las dimensiones estrictas de la unidad. Estos fenómenos son responsables de un claro aumento del volumen óseo trabecular.

En la segunda fase de actuación de la PTH comienza a dejarse notar el efecto de su estimulación sobre los osteoclastos, que a partir de este momento dan ya lugar al nacimiento de nuevas y más numerosas unidades de remodelación. Es decir, se entra en una fase de aumento del recambio óseo. Dado que el efecto estimulador de los osteoblastos se mantiene, esta segunda fase se caracteriza por la suma de recambio alto y balance positivo. Ello se traduce en la existencia de un mayor número de puntos en los que se está formando hueso, lo que, de nuevo, da lugar a un aumento del volumen óseo. Por razones poco claras, aumenta también el número de trabéculas (no se sabe si son de nueva formación o resultantes de la tunelización de trabéculas engrosadas). También aparece aumentada la conectividad trabecular. Persiste además el efecto estimulador de los osteoblastos subperiósticos, por lo que continúa el aumento del grosor cortical. El aumento de

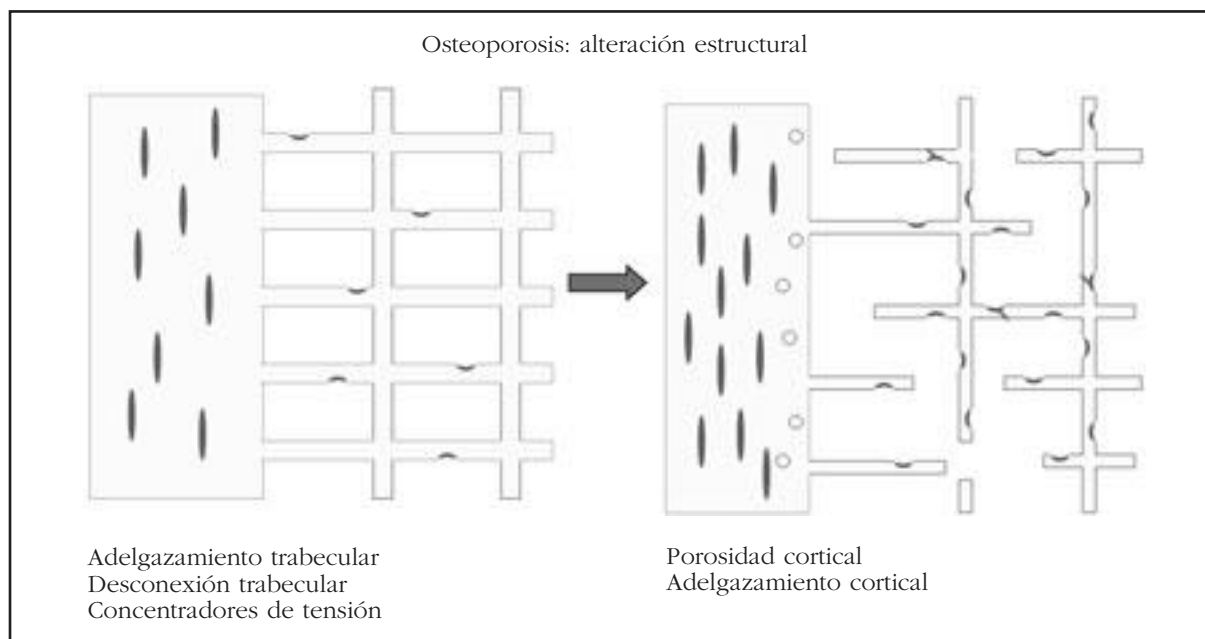
unidades de remodelación que caracteriza esta fase, aunque favorable a la larga por aumentar el número de lugares en que se forma hueso (al estar en balance positivo), podría hacer temer una debilitación inicial transitoria del esqueleto por suponer lugares en que se establecen concentradores de tensión. Este hecho no se comprueba en la práctica, lo que probablemente se debe a que el aumento del volumen óseo hace que la concentración de tensiones en los puntos en que asientan las unidades de remodelación sea menor. Ello no obstante, debe señalarse que en ocasiones en el hueso cortical próximo al endostio puede observarse con la administración de PTH un aumento de porosidad, que seguramente traduce un aumento de unidades de remodelación.

Un tema debatido con frecuencia es el de si al aumento de la masa ósea producido por la administración intermitente de PTH contribuye más el hueso de remodelación, sintetizado sobre unidades de remodelación previas, o el de modelación, sintetizado sobre superficies previamente quiescentes. Parece fuera de duda que el primero tiene mucha más trascendencia. De todos modos, la importancia relativa varía de la primera a la segunda de las fases comentadas. En la primera el hueso de modelación puede suponer hasta un 30%; en la segunda mucho menos: en torno a un 3-8%<sup>44</sup>. La razón es que en las segundas está aumentado el número de unidades de remodelación. De acuerdo con ello, el principal efecto osteoformador de la PTH tiene lugar en el hueso trabecular, que es donde estas son más abundantes.

En resumen, la PTH administrada intermitentemente modifica la estructura ósea en el sentido de aumentar la formación de hueso en la superficie trabecular, endocortical y perióstica, tanto en el hueso trabecular como en el cortical (Figura 4). Todo ello se traduce en un aumento de la resistencia ósea comprobable en los estudios de biomecánica. La intensidad de este efecto puede variar de unos lugares a otros, dependiendo, entre otros factores, de la carga mecánica que se establecen las distintas localizaciones. El aumento de porosidad subendostal en algunos lugares, como el radio, podría hacer temer una disminución de la resistencia, que sin embargo no se llega a comprobar, seguramente por un efecto compensador del crecimiento subperióstico del hueso.

Durante la primera fase, únicamente osteoformadora, se detecta un aumento en sangre de los marcadores de formación. Más tarde, a este aumento de los marcadores de formación se añade un aumento de los de resorción. La representación gráfica (Figura 5) de este comportamiento temporal de los dos tipos de marcadores permite observar un espacio entre las curvas de cada uno de ellos, antes de que finalmente se unan, una vez que ambos están aumentados. Ese espacio corresponde a lo que acabamos de describir como primera fase del efecto de la PTH, y en algún momento se le denominó "ventana anabólica". El término es equívoco, puesto que puede interpretarse en el sentido de que sólo en ella se

Figura 4. Alteraciones estructurales óseas determinadas por el balance negativo de la unidad de remodelación y el aumento de recambio óseo



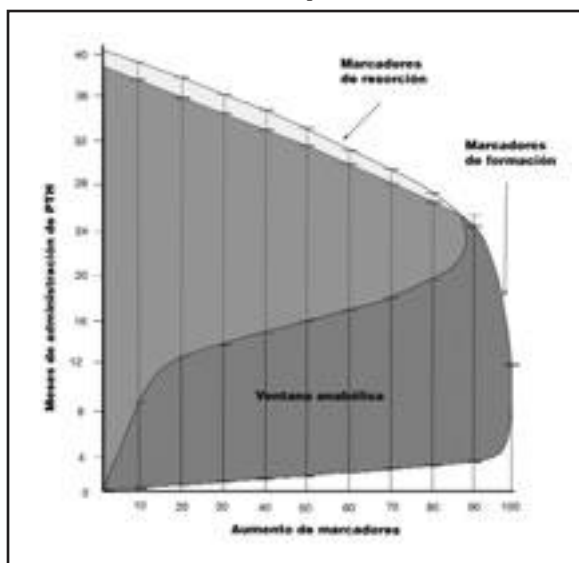
da la formación ósea. Este es un planteamiento incorrecto. En la segunda fase, aunque está estimulada la resorción, predomina la formación, puesto que hay un balance positivo. Lo que hace la resorción es marcar el punto de nacimiento de las unidades de remodelación, y por tanto el lugar en que después actuarán los osteoblastos. Debe recordarse que los osteoclastos contribuyen a la formación y activación de los osteoblastos (acoplamiento) a través de diversos mecanismos (liberando sustancias del hueso destruido, produciendo factores solubles que estimulan a los osteoblastos, mediante moléculas de membrana como las efrinas, etc.), algunos de los cuales son estimulados por la PTH (efrinas), lo que favorece el balance positivo de la unidad de remodelación. De hecho, la falta de osteoclastos disminuye marcadamente el efecto de la PTH. Algunos autores defienden que para que actúe ésta no es necesario que los osteoclastos hayan realizado su actividad resorptiva, siendo suficiente que estén presentes, aunque no resorban hueso; de hecho, la propia PTH podría producir una activación transitoria de los osteoclastos. Sin embargo, otros piensan que en ausencia de resorción la acción anabólica de la PTH no puede expresarse plenamente. Las discrepancias de los resultados obtenidos cuando se administran antirresorptivos y PTH en pautas diferentes seguramente tienen que ver con estos aspectos, todavía no suficientemente esclarecidos.

La evolución de la masa ósea –determinada por densitometría– muestra un rápido aumento los primeros 6-12 meses, para irse atenuando después. En algún momento se pensó que prácticamente desaparecía hacia los dos años, aunque en un estudio reciente en osteoporosis esteroidea de

tres años de duración se comprueba un mantenimiento del aumento de masa ósea durante el tercer año, si bien progresivamente menos intenso. Los niveles de marcadores, no obstante, si parecen disminuir progresivamente, como señala la imagen de la Figura 5. La razón de este comportamiento, y de esta posible limitación del efecto osteoformador de la PTH al cabo de un cierto tiempo de su administración intermitente, no es conocida. Es posible que una vez alcanzada una masa ósea determinada, un mecanismo de tipo mecanostato dificulte la aposición posterior de hueso. No pueden descartarse fenómenos de desensibilización celular a la hormona. También es posible que, con el paso del tiempo, en la unidad de remodelación los fenómenos resorptivos aumenten respecto a los formadores.

Antes de abandonar este apartado merece la pena hacer algunas consideraciones sobre la calidad del tejido óseo formado bajo la acción de la PTH<sup>43,44</sup>. Nos referimos ahora a la calidad del material óseo, ya que la del hueso en su conjunto –en que los aspectos estructurales son los predominantes– es claramente mejorada por la PTH, como se deduce del resultado de los estudios biomecánicos antes comentados. Las características del material óseo están fundamentalmente determinadas por el hecho de encontrarse sometido a una situación de alto recambio. Ello hace que como promedio, se trate de un hueso más joven que el previo al tratamiento, con un colágeno en que hay una mayor proporción de puentes divalentes. Las osteonas con frecuencia se renuevan antes de experimentar la mineralización secundaria, por lo que la mineralización ósea global es menor. Además, hay una mayor variabilidad en el grado

Figura 5. Relación temporal entre los cambios en los marcadores de formación y de resorción inducidos por la PTH, que dieron lugar al concepto (inexacto) de ventana terapéutica

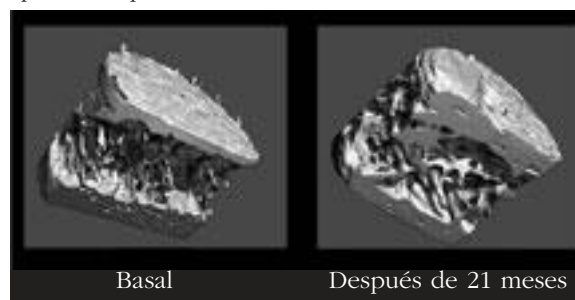


de mineralización de las osteonas, por lo que el hueso es además más heterogéneo desde este punto de vista. La madurez de los cristales es menor. Por otra parte, al renovarse más deprisa, la acumulación de microlesiones en el tejido óseo debería ser menor (aunque este aspecto aún no se ha comprobado). Este hecho es sin duda beneficioso, como lo es el de que la heterogeneidad de la mineralización de las osteonas dificulte la propagación de dichas microlesiones. En cambio, la menor mineralización y la falta de maduración del colágeno pueden ser desfavorables, por disminuir la resistencia. Es difícil, por tanto, prever el resultado final de estos cambios sobre la características biomecánicas intrínsecas del material óseo.

### Mecanismo de acción de la PTH a nivel celular

Como hemos visto, el aspecto que define el efecto de la administración intermitente de PTH, frente al de su administración continua, es la estimulación osteoblástica. La hormona aumenta por una parte el número de osteoblastos, y por otra su actividad. Ello en parte es un fenómeno indirecto, mediado por los osteoclastos, y simplemente representa las consecuencias del fenómeno de acoplamiento, con una mayor producción por estas células de factores estimuladores de los osteoblastos. Pero, al margen de ello, la PTH ejerce un efecto directo, a través de diversos mecanismos. Por ejemplo, aumenta el número de osteoblastos estimulando su diferenciación e inhibiendo su apoptosis. Tal vez aumente también la proliferación de sus precursores, aunque este efecto está discutido. Por otra parte, estimula la actividad de los osteoblastos maduros. De ambos efectos –aumento de número y aumento de actividad–, el primero parece el más importante con mucho, a

Figura 6. Cambios inducidos en la estructura ósea por la teriparatida



juzgar por los estudios histomorfométricos (mayor aumento de la superficie de mineralización que de la velocidad de aposición mineral). La disminución de la apoptosis parece menos importante en el hueso perióstico que en el trabecular.

La actuación de la PTH sobre los osteoblastos tienen lugar a través del receptor PTHR1, y sus efectos anabólicos están principalmente mediados por la vía cAMP-PKA<sup>46</sup>. Es probable que la PTH exógena, administrada intermitentemente, reproduzca los efectos de la PTHrP endógena.

Los resultados finales de la acción de la PTH sobre el osteoblasto parecen muy diversos, e implican agentes de distinta naturaleza<sup>47-49</sup>: factores estimuladores de los osteoblastos, para lo que estos tienen receptores específicos; antagonistas de dichos ligandos; determinados receptores; diversas vías de señalización y factores de transcripción. Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se han descrito algunas proteínas Wnt, la BMP2, los IGFs, el FGF2, el TGFβ –que actuarían de forma autocrina o paracrina–, en incluso el 1,25(OH)2D, que, tras ser sintetizado en el riñón bajo el estímulo de la PTH, lo haría de forma endocrina. En algún momento se ha dado una especial importancia al IGF, al proponer que en su ausencia la PTH no tiene efecto anabolizante. Entre los factores reguladores de dichos ligandos debe mencionarse la esclerostina, sustancia producida por los osteocitos con efecto inhibidor de la acción de las proteínas Wnt por unirse a su receptor en el componente LRP5. La secreción de esclerostina por los osteocitos es frenada por la PTH. La PTH también suprime también otros antagonistas de la vía Wnt, como el DKK1 y la SFRP-1. Como receptores que pueden ser modulados por la hormona se han señalado el EGFR –cuyo ligando a estos efectos sería la anfiregulina–, el RAGE –fundamentalmente en el hueso esponjoso del fémur proximal–, y el sistema de las efrinas en los osteoblastos. Los agentes intracelulares (elementos de las vías de señalización y factores de transcripción) que se han implicado en el efecto anabólico de la PTH son también numerosos: runx2, osterix, ATF4 –estimulados por la hormona–, PPARγ –todos ellos implicados en la diferenciación osteoblástica–, o la proteína Bad, de efecto proapoptótico, y que es inactivada por la PTH. La apoptosis es un factor crítico en la determinación del número de osteoblastos.



En resumen, la PTH desarrolla su efecto osteoformador estimulando a los osteoblastos a través de múltiples mecanismos. Puede hablarse con propiedad de “efectos pleiotrópicos de la PTH”. Sin embargo, no conocemos bien los detalles de los mismos ni hasta que punto dichos mecanismos pueden ser vicariantes, o hasta que punto son indispensables, constituyendo puntos de regulación fundamental. La ausencia de algunos bloquea el efecto osteoformador de la PTH, pero no ocurre lo mismo con otros. Por otra parte, parece que el efecto de estos diversos mecanismos varía de unos lugares del esqueleto a otros.

### Bibliografía

1. NIH consensus panel. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;26:1-8.
3. Hadjidakis DJ, Androulakis IL. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
4. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:701-22.
5. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling, the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;55:273-86.
6. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:219-33.
7. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.
8. Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:61-72.
9. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
10. Humphrey MB, Lanier LL, Nakamura MC. Role of ITAM-containing adapter proteins and their receptors in the immune system and bone. *Immunol Rev* 2005;208:50-65.
11. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006;12:17-25.
12. Shinohara M, Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:67-72.
13. Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:227-37.
14. Mundy GR, Eleftheriou F. Boning up on ephrin signaling. *Cell* 2006;126:441-3.
15. Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol* 2006;76:103-27.
16. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:112-6.
17. Bonewald LF. Osteocyte messages from a bony tomb. *Cell Metab* 2007;5:410-1.
18. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:281-90.
19. Martin T, Gooi JH, Sims NA. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:73-88.
20. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:201-9.
21. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:444-51.
22. Henriksen K, Neutsky-Wulff AV, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodelling. *Bone* 2009;44:1026-33.
23. Heino TJ, Kurata K, Higaki H, Väänänen HK. Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. *Technol Health Care* 2009;17:49-56.
24. Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell Signal* 2009;21:1245-54.
25. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005;20:1792-803.
26. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:134-9.
27. Allori AC, Sillon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14:259-73.
28. Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. *Histol Histopathol* 2009;24:1593-606.
29. Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:218-24.
30. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss, an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.
31. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008;7:1348-52.
32. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
33. Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:210-7.
34. Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone* 2010;46:4-12.
35. Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *Bonekey Osteovision* 2006;3:7-15.
36. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.
37. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:701-22.
38. Bouxein ML. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2006;4:143-54.
39. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007;28:151-64.
40. Heaney RP. The bone remodeling transient: interpreting interventions involving bone-related nutrients. *Nutr Rev* 2001;59:327-34.
41. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17:319-36.
42. Allen MR, Burr DB. Skeletal microdamage: less about biomechanics and more about remodeling. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2008;6:24-30.
43. Eriksen EF. Effects of anticatabolic and anabolic therapies at the tissue level. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2006;4:177-96.
44. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40:1447-52.
45. Gasser JA. Coupled or uncoupled remodelling, is that the question? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:128-33.
46. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-16.
47. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007;40:1434-46.
48. Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:218-24.
49. Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:72-6.