

Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado

Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil ¹, Miguel Angel Alobera Gracia ¹, Mariano del Canto Pingarrón ¹, Luis Blanco Jerez ²

(1) Profesor Titular Interino. MD. PhD. DDS. Departamento de Ciencias de la Salud III, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón

(2) Profesor Titular. MD. PhD. DDS. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial, Facultad de Odontología, Universidad Complutense. Madrid

Correspondencia:

Dra. Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil
Facultad de Ciencias de la Salud, Avda de Atenas s/n
Alcorcón, 28922 Madrid. Teléfono: 914888941.
E-mail: isatresguerres@yahoo.es

Recibido: 2-08-2004

Aceptado: 14-08-2005

Indexed in:
-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Indice Médico Español
-IBECS

Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E151-7.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

RESUMEN

El remodelado óseo es un proceso de reestructuración del hueso existente, que está en constante formación y reabsorción. Este fenómeno equilibrado permite, en condiciones normales, la renovación de un 5-10% del hueso total al año. A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en las unidades básicas multicelulares, donde los osteoclastos reabsorben una cantidad determinada de hueso y los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan para rellenar la cavidad previamente creada. En estas unidades hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos y están regidos por una serie de factores, tanto generales como locales, permitiendo el normal funcionamiento del hueso y el mantenimiento de la masa ósea. Cuando este proceso se desequilibra aparece la patología ósea, bien por exceso (osteopetrosis) o por defecto (osteoporosis).

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de los conocimientos actuales sobre los mecanismos bioquímicos y fisiológicos del proceso de remodelado óseo, resaltando de manera especial el papel de los factores reguladores del mismo, entre los que destacan los factores de crecimiento.

Palabras clave: Hueso, regeneración, remodelado, reabsorción, osteogénesis, factores de crecimiento.

ABSTRACT

Bone remodeling is the restructuring process of existing bone, which is in constant resorption and formation. Under normal conditions, this balanced process allows the renewal of 5 – 10% of bone volume per year.

At the microscopic level, bone remodeling is produced in basic multicellular units, where osteoclasts resorb a certain quantity of bone and osteoblasts form the osteoid matrix and mineralize it to fill the previously created cavity.

These units contain osteoclasts, macrophages, preosteoblasts and osteoblasts, and are controlled by a series of factors, both general and local, allowing normal bone function and maintaining the bone mass. When this process becomes unbalanced then bone pathology appears, either in excess (osteopetrosis) or deficit (osteoporosis).

The purpose of this study is to undertake a revision of current knowledge on the physiological and biological mechanisms of the bone remodeling process; highlighting the role played by the regulating factors, in particular that of the growth factors.

Key words: Bone, regeneration, remodeling, resorption, osteogenesis, growth factors.

INTRODUCCION

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Este fenómeno equilibrado denominado proceso de remodelado permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20 % del trabecular al año. Aunque el hueso cortical constituye un 75% del total, la actividad metabólica es 10 veces mayor en el trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor (la superficie del hueso trabecular representa un 60% del total). Por esto la renovación es de un 5-10% del hueso total al año.

El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo.

Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir.

A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas multicelulares o BMU (*basic multicellular units*). La reabsorción siempre precede a la formación y en el esqueleto joven las cantidades de hueso reabsorbidas son similares a las neoformadas. Por esto se dice que es un proceso balanceado, acoplado en condiciones normales, (1) tanto en el espacio como en el tiempo. La vida media de cada unidad de remodelado en humanos es de 2 a 8 meses y la mayor parte de este período está ocupado por la formación ósea. Existen en el esqueleto humano 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años.

1. FASES DEL REMODELADO

El remodelado óseo puede ser dividido en las siguientes fases (Figura 1) (2):

FASES:

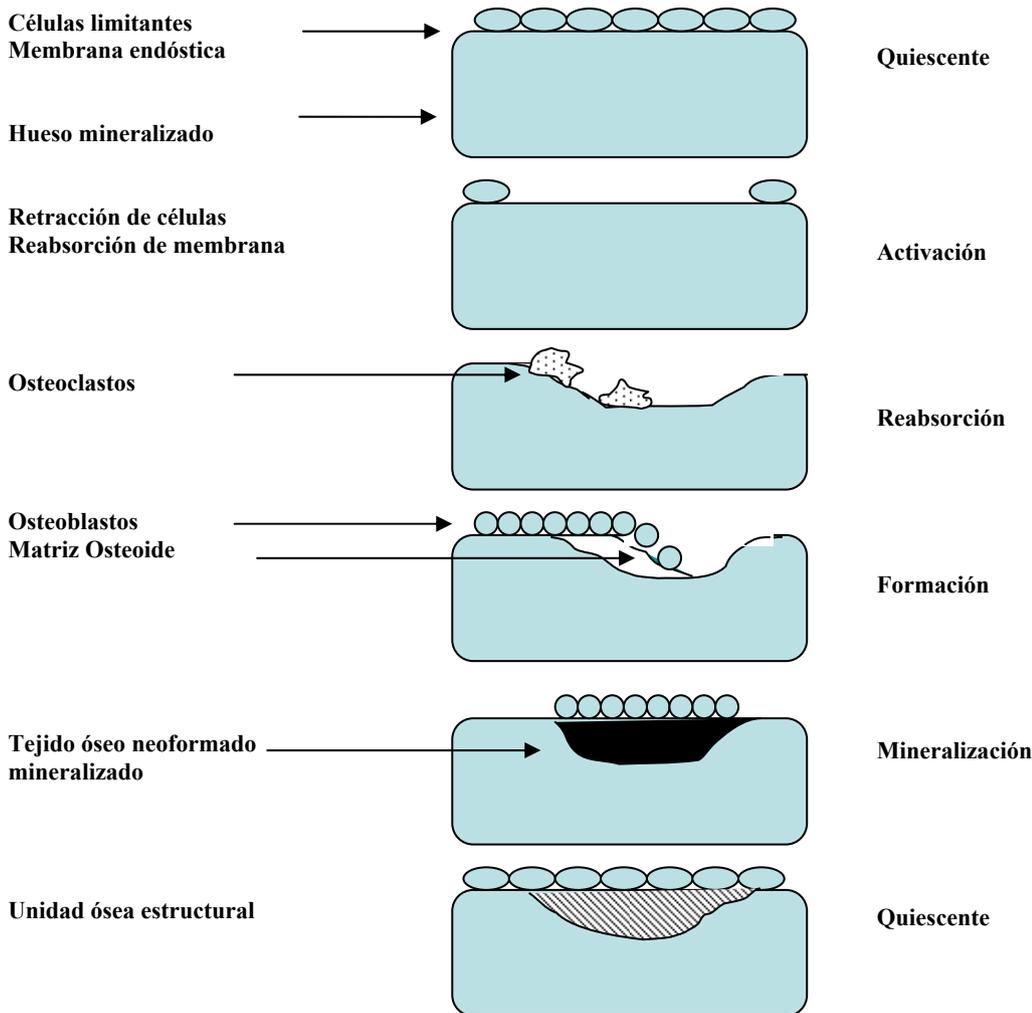


Fig. 1. Fases del remodelado óseo (Modificado de Compston) (2)

1.1. Fase quiescente: Se dice del hueso en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son conocidos.

1.2. Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.

1.3. Fase de reabsorción: Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).

1.4. Fase de formación: Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de **preosteoblastos**, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación (3). Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la **sustancia osteoide** que rellenará las zonas horadadas.

1.5. Fase de mineralización: A los 30 días del depósito de osteoide comienza la **mineralización**, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso.

2. FACTORES REGULADORES DEL REMODELADO OSEO

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales.

2.1. Factores genéticos

Son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente (4). Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y éstos mayor que la amarilla. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen (5).

2.2. Factores mecánicos

La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo. Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan una mayor formación ósea. Y por

el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un efecto deletéreo sobre el hueso, acelerando la reabsorción (6).

2.3. Factores vasculonerviosos

Se sabe desde los trabajos de Trueta (7) que la vascularización es fundamental para el normal desarrollo óseo, permitiendo el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartilago y posteriormente se produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos. Igualmente, la neoformación vascular es el primer hecho en el fenómeno de la reparación de fracturas o de la regeneración ósea, ya que la existencia de oxígeno es fundamental para que se produzca la *restitutio ad integrum* y no tejido fibroso. Ham en 1952 constató este fenómeno (8), al observar que los osteocitos se mueren cuando están lejos de un capilar (la distancia máxima es de 0.1 mm).

La inervación es necesaria para el normal fisiologismo óseo. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas.

2.4. Factores nutricionales

Es interesante este factor porque puede ser modificado. Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día. Asimismo, se conoce que hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.

2.5. Factores hormonales

El desarrollo normal del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitrópicas (parathormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endocrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales, que intervienen directamente en el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino).

Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

2.5.1. Hormonas tiroideas: Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. Por esto en el hipotiroidismo congénito (cretinismo) se produce talla baja por alteración de la formación ósea. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la reabsorción al aumentar el número y función de los osteoclastos. La manifestación

clínica de este efecto es la aparición de pérdida de masa ósea en el hipertiroidismo (9).

2.5.2. PTH (parathormona): Es la hormona que controla la homeostasis del calcio a través de la acción directa sobre el hueso y el riñón e indirecta en el intestino. Producida en las glándulas paratiroides que responden al descenso de la calcemia, es la hormona hipercalcemiente por excelencia, al favorecer la reabsorción. No obstante, en los últimos años se ha descubierto un papel estimulador en la formación ósea, a través de la síntesis de IGF-I y TGF- β (10). Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso, asociado a un incremento de los factores de crecimiento mencionados anteriormente y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos.

2.5.3. Calcitonina: Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, es inhibidora de la reabsorción ósea, al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse "impermeables" a la calcitonina en pocos días (11).

2.5.4. 1,25(OH)₂ vitamina D₃ o calcitriol: Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea. Es necesaria para el crecimiento normal del esqueleto. Algunos autores piensan que puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos (12).

2.5.5. Andrógenos: Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de mediadores en el pico de GH existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea. Igualmente, las mujeres con exceso de andrógenos presentan densidades óseas más altas.

2.5.6. Estrógenos: Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y por otro lado, disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción (13), por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.

2.5.7. Progesterona: Es igualmente anabolizante sobre el hueso, bien directamente, a través de los osteoblastos, que

poseen receptores para la hormona o bien de forma indirecta, mediante la competición por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.

2.5.8. Insulina: Estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).

2.5.9. Glucocorticoides: A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, ya que inhiben la síntesis de IGF-I por los osteoblastos, y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1, factores críticos para la osteoblastogénesis (14). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a dosis fisiológicas tienen capacidad osteogénica favoreciendo la diferenciación osteoblástica (15).

2.5.10. Hormona de crecimiento (GH): Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función.

Desde hace unos años se viene considerando a la GH como un factor de crecimiento local, ya que no sólo se sintetiza en la adenohipófisis, sino en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos (16), teniendo un efecto autocrino y paracrino, además de endocrino.

2.6. Factores locales

El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales (tabla 1). Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento.

2.6.1. Factores de crecimiento

Son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejidos extra-óseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular (tabla 1).

IGF-I y II (Insulin-like Growth Factor I y II): Los factores de crecimiento análogos a la insulina son polipéptidos similares a esta hormona sintetizados por el hígado y los osteoblastos. Se hallan en gran concentración en la matriz osteoide (17). Incrementan el número y función de los osteoblastos, favoreciendo la síntesis de colágeno. Circulan unidos a proteínas de unión (IGFBP de *IGF-binding proteins*) que a su vez pueden ejercer efectos estimulatorios o inhibitorios sobre el hueso. Los IGFs están regulados por hormonas y factores de crecimiento locales; así la GH, los estrógenos y la progesterona aumentan su producción, mientras que los glucocorticoides la inhiben. Asimismo, median en la interacción osteoblasto-osteoclasto e intervienen de forma activa en el remodelado óseo (18). El IGF-II es el factor de crecimiento más abundante de la matriz ósea, es importante durante la embriogénesis, pero sus efectos sobre el esqueleto ya desarrollado actualmente se desconocen (19).

	Estimulan formación	Estimulan reabsorción	Inhiben reabsorción
Factores de crecimiento	BMP-2 (Proteína morfogenética ósea-2) BMP-4 (Proteína morfogenética ósea-4) BMP-6 (Proteína morfogenética ósea-6) BMP-7 (Proteína morfogenética ósea-7) IGF-I (factor análogo a la insulina I) IGF -II (Factor análogo a la insulina II) TGF- β (Factor transformante del crecimiento β) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial)	TNF (Factor de necrosis tumoral) EGF (Factor de crecimiento epidérmico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)	
Citoquinas		IL-1 (Interleuquina -1) IL-6 (Interleuquina -6) IL-8 (Interleuquina -8) IL-11 (Interleuquina -11) PGE ₂ (Prostaglandina E-2) PGE ₁ (Prostaglandina E-1) PGG ₂ (Prostaglandina G-2) PGI ₂ (Prostaglandina I-2) PGH ₂ (Prostaglandina H-2)	IFN- γ (Interferón γ) IL-4 (Interleuquina-4)

Tabla 1. Factores locales reguladores del remodelado óseo.

TGF- β (Transforming Growth Factor- β): Los factores de crecimiento transformantes β son una superfamilia de proteínas muy abundantes en el tejido óseo (los segundos, tras los IGF). Están presentes en la matriz en forma latente y se activan durante la reabsorción osteoclástica.

TGF- β es un potente estimulador de la formación ósea, potenciando la diferenciación osteoblástica y la síntesis de la matriz osteoide e inhibiendo la síntesis de proteasas (entre las que destacan la metaloproteasa de la matriz (MMP), enzima que degrada la misma). Asimismo, inhibe la reabsorción al reducir la formación y diferenciación de los osteoclastos, así como la actividad de los osteoclastos maduros y estimular su apoptosis (20).

Pero además de estas funciones, se ha descubierto que inhibe la proliferación epitelial y media en el efecto anabolizante de los andrógenos.

BMPs (Bone Morphogenetic Proteins): Las proteínas morfogenéticas óseas están incluidas dentro de la familia de los TGF- β . Constituyen un grupo de 15 proteínas capaces de conseguir la transformación de tejido conjuntivo en tejido óseo, por lo que se consideran osteoinductivas. Asimismo, son capaces de estimular la diferenciación de células pluripotenciales hacia diferentes líneas celulares (tejido adiposo, cartílago y hueso). Son muy abundantes en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartílago.

Actualmente se las considera como los factores más potentes de la diferenciación osteoblástica (21). Canalis et al (22) creen que además de estimular la osteogénesis inhiben la osteoclastogénesis.

PDGF (Platelet-Derived Growth Factor): El factor de crecimiento derivado de las plaquetas por un lado estimula la síntesis proteica llevada a cabo por los osteoblastos (23) y por otro, favorece la reabsorción ósea. Otros efectos son la proliferación de fibroblastos, así como de células musculares lisas, la neovascularización y la síntesis de colágeno, por lo que favorece la cicatrización.

FGF (Fibroblastic Growth Factor): El factor de crecimiento fibroblástico es anabolizante óseo, ya que es mitógeno de los osteoblastos y de las células endoteliales vasculares, así como de los fibroblastos. Como ejemplo práctico del efecto del FGF se sabe que las mutaciones en sus receptores producen alteraciones del esqueleto craneofacial, como la acondroplasia, el síndrome de Apert y el síndrome de Crouzon, entre otras (24).

EGF (Epidermal Growth Factor): El factor de crecimiento epidérmico es un potente mitógeno de las células de origen mesodérmico y ectodérmico. Se sintetiza en múltiples tejidos del organismo, por lo que podría estar involucrado en diversas funciones biológicas, aún no bien esclarecidas. Respecto al hueso podría tener una doble acción formadora y destructora, si bien ésta última es la más conocida.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): El factor de crecimiento vascular endotelial induce la angiogénesis y la proliferación endotelial vascular. Produce vasodilatación y un incremento de la permeabilidad vascular. Se produce en situaciones de hipoxia y actualmente se está considerando como uno de los factores claves en el desarrollo de las primeras fases del proceso de reparación de fracturas y

regeneración ósea, así como en el desarrollo tumoral.
GM-CSF (Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es importante para la osteoclastogénesis y puede intervenir en la patogenia de la osteopetrosis.

M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de macrófagos es producido por los osteoblastos y células del estroma medular y es requerido como factor esencial en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas, pero no tiene efecto sobre la actividad osteoclástica.

TNF (Tumor Necrosis Factor): El factor de necrosis tumoral *in vitro* estimula la reabsorción y se le ha relacionado con la pérdida ósea de la artritis y de la enfermedad periodontal.

2.6.2. Proteínas de la matriz

Recientemente se ha descubierto que las proteínas de la matriz actúan como moduladores de los factores de crecimiento (25). Hay que tener en cuenta que las proteínas de la matriz se hallan a una concentración mil veces mayor que los factores de crecimiento, por lo que podrían jugar un papel más importante en la regulación de las diferentes funciones celulares (26).

Por otro lado, estas proteínas de la matriz también participan en la regulación de la diferenciación de las células contenidas en la matriz. Por ejemplo el colágeno I es uno de los marcadores más tempranos que regulan las células osteoprogenitoras y la fosfatasa alcalina es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas.

2.6.3. Citoquinas

Son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante en múltiples funciones celulares, como en la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis, con un efecto autocrino y paracrino. En el hueso son importantes las siguientes:

- **Interleuquina 1 (IL-1):** Estimula directamente la reabsorción osteoclástica, incrementando la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos así como la actividad osteoclástica e inhibiendo la apoptosis de los osteoclastos (2). En realidad son 3 moléculas diferentes relacionadas: IL-1 α , IL-1 β y Antagonista del receptor de IL-1, siendo esta última inhibidora del efecto de las dos primeras. Su acción sobre la reabsorción es directa e indirecta, a través de la síntesis de prostaglandinas.

- **Interleuquina 6 (IL-6):** Estimula la reabsorción ósea y parece implicada en la patogenia de la enfermedad de Paget (27). Se cree que juega un papel importante en las etapas iniciales de la osteoclastogénesis. Se produce en respuesta a PTH, IL-1 y 1,25(OH)₂D₃.

- **Interleuquina 11 (IL-11):** De reciente descubrimiento, se produce en la médula ósea e induce la osteoclastogénesis.

- **Prostaglandinas (PG):** *In vitro* favorecen la reabsorción ósea, fundamentalmente la PGE₂, pero también la PGE₁, PGG₂, PGI₂ y PGH₂ (28). Estudios *in vivo*, midiendo los niveles de prostaglandinas en el líquido crevicular, han demostrado su participación en la destrucción ósea que tiene lugar en la enfermedad periodontal (29).

	FORMACIÓN	REABSORCIÓN
PLASMA	<p>OCN: específica de hueso y dentina (tejidos mineralizados). Es sintetizada por los osteoblastos y liberada en pequeñas concentraciones a la circulación. Es vitamina K y D dependiente. Cuando aumenta, indica un aumento del turn-over óseo.</p> <p>PICP: poca sensibilidad. Se libera en una proporción de 1 a 1 a la circulación.</p> <p>ALP: poca sensibilidad y especificidad en osteoporosis.</p> <p>Calcio/Creatinina</p>	<p>TRAP: Poca especificidad.</p> <p>ICTP</p>
ORINA		<p>Calcio</p> <p>Hidroxiprolina: poca sensibilidad (hidroxiprolina también procede de la dieta). Buen marcador en situaciones de reabsorción exagerada, por ejemplo en la enfermedad de Paget.</p> <p>Hidroxilisina: mejor marcador que el anterior.</p> <p>Piridolinas: el más prometedor marcador de reabsorción. En el hueso humano hay una proporción de 3 a 1 de piridolinas respecto a deoxipiridinolinas. Se liberan por la orina en un 40% de forma libre y un 60% unidos a proteínas plasmáticas. Son el marcador más sensible. Son específicos para el turn-over óseo y se correlaciona con la pérdida de masa ósea en la osteoporosis.</p> <p>INTP</p>

Tabla 2. Marcadores del metabolismo óseo.

OCN: Osteocalcina; PICP: Propéptido carboxiterminal del procolágeno I; ALP: Fosfatasa alcalina; TRAP: Fosfatasa ácida tartrato resistente; ICTP: Telopéptido carboxiterminal del procolágeno I; INTP: Telopéptido aminoterminal del procolágeno I

3. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son interesantes desde un punto de vista clínico para evaluar el proceso de remodelado. Así hay marcadores de formación ósea, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y procolágeno tipo I (PICP) y marcadores de reabsorción, tales como la hidroxiprolinuria y la fosfatasa ácida resistente a tartrato. De los 11 marcadores bioquímicos más frecuentemente usados para medir la formación y reabsorción óseas, 9 son proteínas de la matriz extracelular (25). Los marcadores de osteoformación son productos de los osteoblastos en diferentes estadios de diferenciación (30) (tabla 2).

BIBLIOGRAFIA

1. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982;4:1-6.
2. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-47.
3. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen EF, Bunger C. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS* 1995;103:140-6.
4. Grant SFA, Ralston SH. Genes and osteoporosis. *Endocrinology* 1997;8:232-9.
5. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Ebery S. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987;80:706-10.
6. Morey ER, Baylink JJ. Inhibition of bone formation during space flight. *Science* 1978;19:172-6.
7. Trueta J. The role of blood vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1963;45:402.
8. Ham AW. Some histophysiological problems peculiar to calcified tissue. *J Bone Joint Surg Am* 1952;34:701.
9. Jódar Gimeno E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada Charneco M, Luna del Castillo JD, Olea N. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hypertiroidism: Role of biological markers of bone turn-over. *Calcif Tissue Int* 1997;61:370-6.
10. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:903-18.
11. Prieto S. Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Tresguerres JAF, ed. *Fisiología Humana*, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.p.979-93.
12. Raisz LG. Bone cell biology: New approaches and unanswered questions. *J Bone Miner Res* 1993;8:457-65.
13. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-70.
14. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
15. Lukert BP, Kream BE. Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, California: Academic Press;1996.p.533-48.
16. Harvey S, Hull KL. Growth hormone: A paracrine growth factor? *Endocrine* 1998;7:267-79.
17. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1993; 55:131-53.
18. Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclasts formation and function. *Endocrinology* 1995;136:124-31.
19. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991;263:30-48.
20. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 1993;8:565-72.
21. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
22. Canalis E, Economides AN, Gazzero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003;24:218-35.
23. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effects of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994;15:203-8.
24. Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling controlling osteoblast differentiation. *Gene* 2003;316:23-32.
25. Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int* 2003;72:2-4.
26. Horowitz M. Matrix proteins versus cytokines in the regulation of osteoblasts function and bone formation. *Calcif Tissue Int* 2003;72:5-7.
27. Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hosking D, Demulder A. Interleukin-6: A potential autocrine/paracrine agent in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1992;89:46-52.
28. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;313:36-46.
29. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-44.
30. Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism. Problems and perspectives in Pediatrics. *Horm Res* 1997;48:50-9.