

REVISIÓN**Reparación del tejido óseo en el envejecimiento****Deisy Milena Bastidas Cumbal**

Estudiante de la Maestría en Morfología Humana, Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
dmbastidasc@unal.edu.co

REPARACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO EN EL ENVEJECIMIENTO**RESUMEN**

La esperanza de vida a nivel mundial se ha incrementado considerablemente en los últimos años y con ello el aumento de la población adulta mayor, la cual se ve afectada por diferentes cambios fisiológicos que ocurren con el paso de los años. Algunos de estos cambios afectan los procesos biológicos tanto celulares como moleculares, involucrados en la reparación del tejido óseo, lo cual es preocupante ya que se han reportado altos índices de fracturas óseas en dicha población, con el consiguiente aumento de la morbilidad y la mortalidad. El entendimiento de los procesos fisiológicos en la reparación ósea durante envejecimiento es importante debido a que se puede dar una mejor orientación en el tratamiento y el cuidado de la población geriátrica.

Palabras clave: Fractura ósea; Cicatrización; Tejido óseo; Envejecimiento; Reparación

REPAIR OF BONE TISSUE IN AGING**SUMMARY**

Life expectancy globally has increased considerably in recent years and thus the increase in the older adult population, which is affected by different physiological changes that occur over the years. Some of these changes affect both cellular and molecular biological processes involved in bone tissue repair, which is worrying as high rates of bone fractures have been reported in that population, resulting in increased morbidity and mortality. Understanding physiological processes in bone repair during aging is important because better guidance can be given in the treatment and care of the geriatric population.

Keywords: Bone Fracture; Scarring; Bone Tissue; Aging; Repair

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida a nivel mundial ha ido aumentando y con ello el incremento de la población adulta mayor; tan solo en Colombia para el año 2018 las personas mayores de 65 años fueron el 9.1% del total de habitantes, según el Censo del mismo año realizado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).¹ Las fracturas en personas de edad avanzada son frecuentemente causadas por fragilidad ósea, siendo las mujeres más afectadas debido a que tienen una densidad ósea menor que los hombres de la misma raza y después de la menopausia debido a la reducción de estrógenos. La incidencia de fracturas en mujeres es dos a tres veces mayor.²

En Colombia, se presentan aproximadamente entre 8.000 y 10.000 fracturas de cadera en mujeres

mayores de 60 años, lo cual se ha convertido en una problemática de salud pública, que genera una disminución de la calidad de vida, altos costos para el sistema de salud, aumento de la morbilidad y la mortalidad.³ A pesar de que diferentes autores han reportado los cambios que ocurren en las etapas de la reparación durante el envejecimiento, concuerdan en que la pobre cicatrización que se observa no explica el aumento de la morbilidad reportada,^{4,5} por lo cual se requieren mayores estudios para mejorar el entendimiento fisiológico de los cambios que ocurren en el envejecimiento y así proporcionar información para optimizar las opciones de tratamiento en la población adulta mayor.

TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo especializado, muy vascularizado e inervado, compuesto de células especializadas, matriz orgánica o sustancia osteoide y matriz inorgánica o mineralizada. Macroscópicamente se observan dos variantes: tejido óseo compacto (cortical), es menos activo metabólicamente y tejido óseo esponjoso (medular), una red

tridimensional de trabéculas óseas que delimitan las cavidades areolares, por donde atraviesan los vasos sanguíneos y las células. Estas variantes también se diferencian en sus propiedades mecánicas, densidad, porosidad y relación superficie/volumen.⁶

Las células que están presente en el tejido óseo son las células

osteoprogenitoras mesenquimales, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Las **células osteoprogenitoras mesenquimales** dan origen a los osteoblastos, mientras que los osteoclastos derivan de un linaje hemato-immune.

Los **osteoblastos** son células encargadas de la formación de la matriz ósea, sintetizan su componente orgánico: como colágeno (principalmente tipo I y colágenos asociados V y XIII), proteínas no colágenas (Osteomodulina, Osteoglicina, Osteopontina y Osteonectinas) y factores de crecimiento BMPs (Proteínas Morfogenéticas Óseas), ILGF-I y II (Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina), TGF- β (Factor de Crecimiento Transformante), IL-1 (Interleuquina) y PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas). Gracias a la expresión de fosfatasa alcalina y en medio alcalino, los cristales de hidroxiapatita se depositan sobre las fibras de colágeno tipo I.^{6,7,8}

Ultraestructuralmente son células cúbicas, de citoplasma basófilo, un núcleo situado en el extremo más alejado de la superficie ósea, con presencia de aparato de Golgi, abundante retículo endoplasmático rugoso (RER) y con procesos citoplasmáticos que se emiten hacia la matriz extracelular. Se derivan de los preosteoblastos y la gran mayoría pierden la capacidad de dividirse; se

hallan en contacto con las superficies óseas y forman grupos de una sola capa de espesor.⁹ A medida que los preosteoblastos se van diferenciando a osteoblastos expresan sialoproteína ósea y osteocalcina, marcadores del inicio de la mineralización. Los osteoblastos que permanecen en las superficies óseas, una vez finalizan la síntesis de la matriz, se aplana y se convierten en células de revestimiento importantes en el control del remodelado óseo. La vida media de los osteoblastos es de 1 a 10 semanas. Cerca de un 5% se convierten en células de revestimiento, un 65% desaparecen por un proceso apoptótico y un 30% se convierten en osteocitos al quedar rodeados de la matriz que sintetizan.⁸

Los **osteocitos** se hallan en contacto entre sí y con las células de revestimiento mediante prolongaciones tubulares de citoplasma que pasan por los conductos calcóforos en diferentes direcciones. Ultrastructuralmente, son células redondeadas que presentan aparato de Golgi y RER menos desarrollado, con uniones tipo gap en las prolongaciones citoplasmáticas que permiten el paso de iones inorgánicos, aminoácidos, azúcares, nucleótidos y vitaminas hacia las otras células. Funcionan como sensores de las cargas a las que es sometido el tejido óseo por lo que son los encargados de controlar el

remodelado óseo, de vital importancia para mantener la homeostasis esquelética. Su vida media es de varios años y son incapaces de renovarse por lo cual son reemplazadas por diferenciación celular.^{6,7}

Los **osteoclastos** son células encargadas de la reabsorción ósea, que alcanzan el hueso desde la médula o por la circulación y se fijan al hueso de manera aislada o en grupos poco numerosos, mediante extensiones de la membrana en la que expresan moléculas de adhesión de la familia de las integrinas, anexinas y caderinas que interactúan con el colágeno, la vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea.^{6,7} Ultraestructuralmente, son células multinucleadas y polarizadas, con citoplasma acidófilo y ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), abundante complejo de Golgi, mitocondrias, vesículas de diversos tamaños y densidades, y escaso RER. Los osteoclastos una vez alcanzan el hueso acidifican el área y disuelven la hidroxiapatita y el colágeno con movimientos en vaivén, formando un territorio de reabsorción mayor que la superficie de la célula llamado dominio osteoclástico. Los preosteoclastos son los precursores de estas células al expresar en su superficie el receptor de RANKL, y este junto a la activación de otras citoquinas permiten que se diferencien

y se fusionen con otros preosteoclastos para formar el osteoclasto. La maduración del osteoclasto se da en presencia de moléculas inductoras como el óxido nítrico, hidrogeniones y el peróxido de hidrógeno a través de los cuales, el osteoclasto empieza a sintetizar metaloproteínas, catepsina K, TRAP y anhidrasa carbónica tipo II.¹⁰ Debido a su origen, el mismo de los macrófagos y células dendríticas, tienen capacidad fagocítica y son las células de defensa primaria del tejido óseo.

La matriz orgánica o sustancia osteoide, es producida por los osteoblastos y se forma por colágeno tipo I en su gran mayoría, y tipo III y IV en pocas cantidades. También está formada por proteínas no colágenas, importantes para la proliferación y diferenciación celular, adhesión célula-célula y célula-substrato, como proteoglicanos: hialuronato y condroitin sulfato que intervienen en la morfogénesis ósea y biglicano y decorina que aparecen en las siguientes fases a la formación ósea; la osteocalcina, sintetizada por los osteoblastos y plaquetas, dependiente de las vitaminas D y K, importante en la osteogénesis; glucoproteínas como osteonectina que interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células; fosfatasa alcalina necesaria para la mineralización y participa en la actividad osteoblástica. Asimismo,

proteínas con tripéptido RDG (osteopontina, sialoproteína ósea, fibronectina trombospondina y vitronectina) fundamentales en los procesos de remodelado y regeneración óseos; albúmina, relacionada con la incorporación del calcio a la matriz osteoide y factores de crecimiento (IGF I y II, TGF- β y PDGF) que intervienen en la diferenciación, crecimiento y proliferación de las células.^{11,12}

La matriz inorgánica o mineralizada está formada por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita, sodio y magnesio. Durante el proceso de mineralización el fosfato cálcico se deposita en el colágeno tipo I del osteoide, proceso modulado por las células encargadas y regulado por calcio, fosfato y magnesio que responden a la acción de la vitamina D3, la paratohormona y la calcitonina.⁶

El mantenimiento de la masa ósea y las propiedades mecánicas del tejido están dados por una adecuada función mecano-receptora del osteocito y por el equilibrio entre la producción y la reabsorción de la matriz extracelular, posiblemente gracias a la asociación y el trabajo coordinado entre osteoblastos y osteoclastos en

Unidades de Remodelación Ósea. En un adulto promedio existen unos 35 millones de estas unidades que realizan el recambio del tejido óseo tanto en la remodelación normal como en procesos reparativos. En el adulto la remodelación se da principalmente en el tejido óseo esponjoso.⁸

La pérdida de la masa ósea propia del envejecimiento es debida a un funcionamiento inadecuado de las Unidades de Remodelación que conlleva a un balance negativo (osteoreabsorción mayor que osteoproducción). Con la edad disminuye el número de células osteoprogenitoras y de osteoblastos, así como la respuesta a estímulos endocrinos y paracrinos, que también se ven disminuidos. El balance negativo, calculado en un 3% en cada Unidad de Remodelación, es responsable de la pérdida de la densidad, alteración de las propiedades mecánicas y aumento en la porosidad del tejido óseo que se produce con la edad y que favorece el desarrollo de osteoporosis. Un mayor o menor balance negativo dependerá de factores nutricionales, genéticos, hormonales, grado de actividad física y la presencia de comorbilidades.^{8,13}

REPARACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

Cuando se presenta una fractura, las células y las vías de señalización se

activan y migran al sitio para reparar el tejido de manera similar a los vistos

durante el desarrollo embriogénico. Tras el daño inicial se produce daño a los vasos sanguíneos con exudado de líquidos y proteínas plasmáticas, posteriormente se activa la cascada de coagulación y se produce una vasoconstricción y necrosis de los bordes de la herida.¹⁴

Durante la primera etapa aparecen las plaquetas que realizan un control hemostático mediante la producción de plasmina y ciertos factores de crecimiento (PDGF, TGF β 1, TGF β 2, IGF-I) que realizan la quimiotaxis de células mesenquimales pluripotenciales y células de revestimiento. Los productos de degradación producidos en esta etapa atraen a los neutrófilos, linfocitos y monocitos que inician la fagocitosis de los productos de necrosis. Estos linfocitos probablemente liberan IL-1 e IL-6 y la matriz extracelular adyacente al hueso libera las BMPs.^{14,15,16}

Pasados de 3 a 5 días del trauma inicial, la red de fibrina producida por la cascada de coagulación desaparece y se forma el tejido de granulación que dura 14 días aproximadamente. Consecutivamente se inicia el proceso de angiogénesis por la migración de células endoteliales y sus precursores; el colágeno tipo III forma nuevas redes, las plaquetas dejan de liberar los factores de crecimiento y los macrófagos comienzan a realizar esta función, siendo los principales

productores de estos factores. Aparecen los fibroblastos, linfocitos, y monocitos y se aumenta la cantidad de células mesenquimales pluripotenciales.¹⁶

Se considera que la proliferación y diferenciación celular seguirá el mismo proceso de señales como sucede en el periodo embrionario con la excepción que se disminuirá la cantidad de células mesenquimales. La diferenciación de los osteoclastos a partir de macrófagos va a iniciar el proceso de reabsorción y renovación del tejido óseo necrótico producido en el trauma inicial; por lo tanto, se inicia la formación de la matriz extracelular no mineralizada (colágeno tipo I) que va a ser esencial para la mineralización de la matriz, donde algunos osteoblastos quedarán incluidos en la matriz diferenciándose hacia osteocitos.¹⁶

La mineralización es progresiva y forma inicialmente hueso inmaduro entrelazado (2^a a 6^a semanas), para posteriormente iniciar la compactación laminar alrededor de un vaso sanguíneo, dando lugar a la osteona primaria (6 a 18 semanas), la cual debe pasar por un proceso de remodelado para convertirse en una osteona secundaria formada por hueso laminar (18 a 54 semanas). El remodelado óseo está mediado por la acción coordinada de los osteoclastos y osteoblastos.¹⁶

El ciclo de remodelado se divide en las siguientes fases:^{12,17}

- a. *Fase quiescente:* el hueso se encuentra en condiciones de reposo.
- b. *Fase de activación:* se realiza la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción; los osteoblastos maduros se retraen e inicia la acción de las colagenasas, las cuales inician la digestión de la membrana endóstica, produciendo la atracción de los osteoclastos.
- c. *Fase de reabsorción:* aquí los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y descomponer la matriz osteoide hasta que los macrófagos detienen este proceso y la matriz libera los factores de crecimiento TGFβ, PDGF, IGF-I y II.
- d. *Fase de formación:* los factores de crecimiento actúan como quimiotácticos y estimuladores de la proliferación de

preosteoblastos, los cuales sintetizan una sustancia cementante sobre la que se van a adherir al nuevo tejido y van a expresar BMPs, responsables de la diferenciación. Los osteoblastos se diferenciarán a los pocos días e inician a sintetizar sustancia osteoide.

- e. *Fase de mineralización:* se inicia 30 días después del depósito del osteoide. Finalizará con la formación de hueso trabecular a los 90 días y hueso cortical a los 130 días, para iniciar nuevamente en la fase quiescente.

El balance entre la reabsorción y formación de tejido óseo está influenciado por factores hormonales y locales como los factores de crecimiento, las proteínas de matriz y las citoquinas. Otros factores que influyen en este balance son los genéticos, vasculares, nutricionales y mecánicos.¹⁶

REPARACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO EN EL ENVEJECIMIENTO

Durante el envejecimiento se presentan cambios biológicos negativos, tanto moleculares como celulares durante las etapas de la cicatrización ósea, lo cual puede tener como resultado que se retrase todo el proceso o no se produzca la unión de los segmentos óseos, dejando secuelas

severas en los pacientes como una incapacidad permanente o incluso la muerte.⁴

En un estudio se mencionan algunos de los efectos del envejecimiento en las células involucradas en la cicatrización de una fractura, como

son: a) disminución de la cantidad y del potencial de diferenciación condrogénico y osteoblástico de las células madre derivadas del periostio; b) disminución de la cantidad y la proliferación de las células madre derivadas de la médula ósea; c) disminución de la cantidad y de la maduración de las células T; y d) disminución de la proliferación y el aumento en la activación crónica de los macrófagos. Asimismo concluyen que la regulación inflamatoria, la diferenciación celular y las cascadas de señalización son afectadas durante el envejecimiento, lo cual explicaría parcialmente la disminución del potencial de cicatrización.⁴ También es necesario considerar el sedentarismo, aumento en los niveles de hormona paratiroidea debidos a la baja ingesta de calcio, así como una disminución en su absorción y el aumento en la eliminación urinaria del mismo, déficit en los niveles de vitamina D unido a una disminución en su síntesis cutánea, reducción en la síntesis de IGF1, déficit de vitamina K y niveles elevados de vitamina A, entre otros.

Esto es confirmado por otro estudio, donde indican que los componentes de la reparación de una fractura como son las células, la matriz extracelular, el suplemento sanguíneo y las moléculas y sus receptores son fuertemente impactados en el proceso del envejecimiento, lo cual puede explicar parcialmente la pobre

cicatrización encontrada en esta población.⁵

En la fase inicial de cicatrización, la secreción de citoquinas es esencial para iniciar y asegurar una cicatrización adecuada. Después de esta fase, la inflamación debe resolverse para dar lugar a los procesos anabólicos y poder continuar con las siguientes fases de cicatrización. Durante el envejecimiento se puede presentar una inflamación crónica y/o una fase inflamatoria excesiva o prolongada, lo que conlleva a ocasionar daños en la cicatrización de una fractura.⁴

Algunos autores han observado que un hallazgo común en la población envejecida es una inflamación crónica o un defecto en la resolución de la respuesta inflamatoria que coexiste con una disfunción inmune, lo cual ha sido denominado un envejecimiento de origen inflamatorio o “inflammaging”, donde se observa que en los individuos viejos sanos se presenta un aumento de los niveles de proteína C reactiva (CRP) y citoquinas como TNF- α y la IL-6. El TNF- α puede ser un predictor de la mortalidad en pacientes con osteoporosis, mientras que la IL-6 puede ser un marcador fuerte de riesgo en los ancianos sanos.¹⁸

Una adecuada cicatrización también requiere de una apropiada

vascularización de los tejidos, que permita recuperar la homeostasis del oxígeno, liberar nutrientes, remover productos tóxicos y proveer células que expresen moléculas de señalización angiogénicas y osteogénicas. Generalmente, la perfusión vascular a nivel de los huesos y la vasodilatación disminuyen con la edad, lo cual puede retrasar la neovascularización y reducir el flujo sanguíneo en el sitio de la fractura durante la cicatrización.^{4,5,19} En un estudio se utilizaron ratones de diferentes edades, donde analizaron la densidad en longitud y superficie de los vasos sanguíneos y la expresión de moléculas que regulan la invasión vascular dentro del callo óseo, y observaron que la edad afecta la vascularización durante la reparación de la fractura y que los cambios están

directamente correlacionados con la alteración en la expresión de los factores bioquímicos que regulan el proceso de angiogénesis.²⁰

Otros estudios han reportado disminución en la maduración del colágeno enzimático dentro del hueso, lo que conlleva a una disminución de la dureza y la resistencia ósea; disminución de las proteínas de la matriz extracelular responsables de su regularización; alteración en la respuesta de las células de la matriz extracelular, lo que ocasiona daño en la señalización intracelular y genética produciendo efectos negativos en la reorganización de los tejidos; y retraso en la formación del cartílago por la disminución del colágeno tipo 2 en el callo óseo, limitando la señalización molecular necesaria.^{4,5}

CONCLUSIÓN

La cicatrización de una fractura es un proceso fisiológico complejo que comprende una serie de eventos biológicos específicos como una fase inflamatoria, una proliferativa y finalmente una fase reparativa. Si una de estas fases es afectada, la cicatrización no será adecuada. Con el envejecimiento se producen cambios celulares y moleculares en el

organismo, los cuales deben ser estudiados con detalle y bien entendidos para buscar mecanismos que permitan mejorar los tratamientos existentes y desarrollar estrategias terapéuticas y tecnológicas para brindar una mejor calidad de vida a la población geriátrica que cada año aumenta a nivel mundial.

AGRADECIMIENTOS

Sinceros agradecimientos a la profesora Dianney Clavijo Grimaldo por su asesoría y revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo Nacional de Población y Vivienda - CNPV 2018. *Dane*. 2018.
2. Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel Rueda Plata P, et al. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(3):184-210.
3. González ID ID, Becerra MC MC, González J J, Campos AT AT, Barbosa-Santibáñez J, J, Alvarado R JR. Fracturas de cadera: satisfacción posquirúrgica al año en adultos mayores atendidos en Méderi-Hospital Universitario Mayor, Bogotá, D.C. *Ciencias la Salud*. 2016;14(3):411-424.
4. Clark D, Nakamura M, Miclau T, Marcucio R. Effects of Aging on Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:601-608.
5. Meinberg EG, Clark D, Miclau KR, Marcucio R, Miclau T. Fracture repair in the elderly: Clinical and experimental considerations. *Injury*. 2019;50:S62-S65.
6. Ortiz García I. La Influencia de la Superficie de los implantes en la Oseointegración: Un estudio Histomorfométrico en animales. 2011.
7. Shun-ichi H, Gideon AR. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003;423:349-355.
8. García A, García G, Mejía Ó, Mejía M, Clavijo D, Casadiego C. Osteobiología: aspectos novedosos del tejido óseo y la terapéutica con el plasma rico en plaquetas. *MedUNAB*. 2010;10(3):212-224.
9. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*. 2000;26(1):1-6.
10. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science* (80-). 2000;289(5484):1504-1508.
11. Franchi M, Fini M, Giavaresi G, Ottani V. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. 2005;36(7-8):630-644.
12. Fernández Tresguerres I, Alobera Gracia M, Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: histología y fisiología del tejido óseo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(1):47-51.
13. Olmos J, Martínez J, Gonzalez J. Envejecimiento músculo-esquelético. *REEMO*. 2007;16(1):1-7.
14. Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int*. 2005;16:36-44.

15. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(9):487-493.
 16. Ramírez P. Modelo experimental de la respuesta ósea a implantes y melatonina: Estudio radiológico e histomorfométrico. 2009.
 17. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:151-157.
 18. Lencel P, Magne D. Inflammaging : The driving force in osteoporosis ? *Med Hypotheses.* 2011;76(3):317-321.
 19. Hankenson KD, Dishowitz M, Gray C, Schenker M. Angiogenesis in bone regeneration. *Injury.* 2011;42(6):556-561.
 20. Lu C, Hansen E, Sapozhnikova A, Hu D, Miclau T, Marcucio RS. Effect of age on vascularization during fracture repair. *J Orthop Res.* 2008;26(10):1384-1389.
-