

Rev. Esp. de Cir. Ost., 19, 137-147 (1984)

La interpretación histomorfométrica del hueso osteoporótico

F. GOMAR

La concepción en 1970 de la teoría de la «unidad básica celular» (B.M.U.) por FROST (1964) abre la posibilidad de entender la dinámica del proceso osteoporótico y de fundamentar un tratamiento racional.

Los llamados «factores extraesqueléticos» de por sí, como son: la inactividad, las hormonas (adrenales, estrógenos), el metabolismo del calcio (absorción), la acción de la paratohormona a nivel renal, vitamina D, ni la propia tirocalcitonina demuestran que su aumento o disminución sean la causa de la aparición o evolución de la osteoporosis y particularmente de las osteoporosis senil o involutiva.

No existen modelos experimentales válidos para estudiar la osteoporosis involutiva. El efecto del estrógeno en la rata (disminuyendo la reabsorción, URIST, 1948) nada tiene que ver con lo que hoy a partir de 1970 se piensa sobre la posible acción de los estrógenos administrados a la mujer menopáusica (disminuir la reabsorción pero también la formación).

Si bien los osteoblastos y osteoclastos funcionalmente son distintos y clásicamente hasta opuestos, la teoría de la B.M.U. ha permitido entender su función dentro de un ritmo secuencial que permitiría actuar eficazmente, por sincronización en su secuencia como un «factor extraesquelético» cual

podría ser la propia calcitonina administrada farmacológicamente.

La administración de «factores esqueléticos»: vitamina D, calcio, (inhibidores de la P.T.H.), estrógenos (estimuladores de los osteoblastos?), administración de fluor (hueso nuevo pero morfológicamente anormal) no devuelve el «volumen óseo» disminuido por el estado osteogénico avanzado que toda osteoporosis alcanza y es dudoso que detenga la progresiva evolución de la osteoporosis senil[^](que por otra parte es una afección «automilitante» en períodos distintos) pero mucho menos aumenta el «volumen óseo» o lo retrocede en su pérdida. La única forma de conocerlo es por un estudio histomorfométrico dinámico en el mismo paciente, pero que cada paciente tiene «su propia» osteoporosis, dependiendo de su edad y de su «capital» de volumen óseo propio y luego de su ritmo individual de pérdida osteoporótica progresiva involutiva y senil.

La teoría de B.M.U. es sugerente para entender la histofisiología funcional del tejido óseo para «probar» en cada paciente osteoporótico la respuesta a un determinado tratamiento.

La «osteopenia» hay que entenderla como una disminución del volumen óseo y la «osteoporosis» como una «osteopenia irreversible» con riesgo sintomático propio.

La «osteopenia fisiológica» es una pérdida progresiva de tejido óseo compacto y esponjoso con la edad, es asintomática clínicamente, el esqueleto radiológicamente es más radiotraslúcido, hay un progresivo adelgazamiento cortical pero los cuerpos vertebrales no están deformados (a pesar de lo que pueda haber de disminución del tejido esponjoso).

Hay una osteopenia que pudiéramos llamar fisiológica que comienza de los 40 a los 45 años en la mujer y de los 50 a 60 años en el hombre. Hay que considerar que en realidad el fenómeno osteoporótico ya se inicia al terminar el crecimiento. La pérdida de tejido cortical sería del 10 por 100 por década en la mujer y del 5 por 100 en el hombre. El tejido esponjoso se pierde igual, un 10 por 100 por década tanto en hombres como en mujeres, si bien es generalmente admitido que es más rápido en estas últimas. La histomorfometría ha permitido precisarlo. Los hombres entre los 20 a los 80 años pierden el 50 por 100 de su tejido ilíaco en forma lineal, las mujeres rápidamente de los 50 a los 70 años para alcanzar a los 80 años una pérdida del 40 por 100 en su tejido óseo esponjoso ilíaco.

La «osteopenia» consiste en que el «volumen óseo total mineralizado» está disminuido por estar aumentada la proporción de «tejido óseo de remodelación», con posibilidades pues de disminuir pero también de recuperarse o aumentar. Los falsos resultados beneficiosos del tratamiento en la «osteopenia» estriban en juzgar su eficacia en la disminución del «espacio o volumen de reabsorción» sin demostrar el aumento real del «volumen óseo total mineralizado». La osteopenia asintomática progresa hasta convertirse en «osteoporosis» que es ya «una afección» con síntomas propios hasta el estado de fragilidad ósea que lleva a la «fractura espontánea» («volumen óseo disminuido hasta alcanzar el umbral de fractura»). La osteoporosis en el adulto, en el que ya terminó el crecimiento, se inicia por una «osteopenia irreversible» con adelgazamiento

cortical (ensanchamiento de la cavidad medular diafisaria) y adelgazamiento y pérdida de las trabéculas óseas del tejido esponjoso.

A la osteoporosis se llega por la edad, en cada caso según el «banco óseo» o volumen óseo que alcanzó al terminar el crecimiento y del ritmo de evolución de su osteopenia fisiológica, por ello el *estado osteoporótico de un individuo no es comparable con el de otro individuo de la misma edad, sexo o peso sino que tiene que ser comparado consigo mismo*. La «fragilidad ósea» no mide el estado de osteoporosis, las fracturas son producidas por otros factores a dilucidar:

- Pérdida de reflejos por involución de S.N.C.?

- Osteomalacia añadida?

Pero además la fragilidad no sólo supone disminución del volumen trabecular sino «envejecimiento» estructural del mismo por «microfracturas trabeculares» no reparadas que concentran por ello en menos puntos la resistencia que ofrece el tejido óseo, son zonas indemnes que determinan la «capacidad mecánica del esqueleto» a sobrellevar cargas.

La «osteoporosis» por descarga lleva fundamentalmente a un reversible adelgazamiento de la cortical: por un balance («drift») negativo de la aposición periosteal, la inactividad y la descarga son «factores intrínsecos» bien conocidos en la clínica como causa de osteopenia que sabido es que puede ser reversible cuando es posible suprimir la causa (volver a la carga y a la función motora activa) y no lo es cuando la causa tampoco es posible recuperar (osteoporosis en las parálisis definitivas cual la poliomielitosis). Pero hay otro «factor intrínseco» detrás del cual está el «misterio» de la osteopenia osteoporosis senil relacionado con la edad, en el que hay que admitir que debe haber una disminución del potencial de proliferación de las células óseas, por disminución de la aparición renovada de las mismas («cell recruitment»).

La osteopenia como la osteoporosis

asienta en la evolución en el «sistema de remodelación» ósea en el adulto. Así puede admitirse:

- A) Un aumento de hueso reabsorbido.
- B) Una disminución del hueso formado.

A. a) Por aumento de la población de osteoclastos, por aumento del «reclutamiento» de estas células o por aumento de actividad nuclear.

b) Por aumento de la «función de los osteoclastos» (osteoclasia).

B. a) Por disminución de la población de osteoblastos (disminución de su «reclutamiento» o disminución de su duración vital).

b) Por disminución de la «función» de los osteoblastos (aposición ósea).

En conclusión, cabe considerar la osteoporosis como una alteración celular individual o más bien de la función de la B.M.U. en conjunto concebida como la «unidad funcional ósea»[^]

El «steady state» (estado mantenido) de un tejido óseo puede no verse modificado a pesar de que aumente su «turnover», el cual depende en el tejido óseo del número de BMU en función que puede estar en actividad en número distinto pero no «sincrónicamente» entre sí es la secuencia «reabsorción-aposición» propia en cada una de ellas.

Manejar la cinética de la BMU para llevar a un resultado en conjunto positivo o sea aposicional óseo no únicamente por la disminución del espacio óseo cambiante o «volumen de reabsorción» sino por un verdadero aumento del «volumen óseo total mineralizado» sería el ideal de todo tratamiento para una osteopenia progresiva involutiva que camina a una osteoporosis o hasta la fase de «fragilidad ósea».

La medición del volumen óseo mineralizado por las técnicas de densimetría radiográfica por sofisticadas que sean, no distinguen la proporción del «espacio de reabsorción» en el volumen óseo mineralizado pues determina éste en conjunto. No sirven para juzgar y medir el resultado de cualquier te-

rapéutica practicada que busca aumentar el volumen óseo mineralizado por disminuir la proporción del «espacio de reabsorción». La histomorfometría con tetraciclina mide la respuesta del tejido óseo al tratamiento y así poder deducir partiendo de un previo conocimiento histológico óseo determinado también por histomorfometría juzgar el resultado positivo del tratamiento en la cinética celular y de la BMU y comparándola en este mismo individuo con los datos histomorfométricos anteriores y poder juzgar su eficacia y deducir que se mejora el volumen óseo mineralizado aunque éste en conjunto no se mida.

La determinación de la hidroxipolinuna es un dato evolutivo de valor clínico pero como determinación única no vale para juzgar el aumento del volumen óseo mineralizado sino tan sólo para valorar el menor «turnover» reabsortivo o disminución de la evolución progresiva osteoporótica.

La osteoporosis es de por sí un hecho involutivo óseo individual, depende del «capital óseo propio» o sea, del volumen óseo que desarrolla y acumula durante todo el período de desarrollo y crecimiento hasta llegar a la edad adulta; un déficit relativo y propio del individuo predispondrá a una osteopenia que a poco que sea su progresividad llevará a la osteoporosis con síntomas clínicos evidentes.

Al estudiar la fisiología del hueso como pieza esquelética, en cuanto a su fisiología de crecimiento, moldeación y osteogénesis, en su cubierta o superficie ósea, hay que distinguir:

- La «superficie perióstica».
- La «superficie endostal cavitaria modular».
- La «superficie de los canales haversianos».

La proporción relativa de la reabsorción-aposición en cada una de estas superficies de por sí define el substrato de las osteoporosis conocidas en la clínica humana. Por

ejemplo, la osteoporosis congénita u «osteogénesis imperfecta» afecta por defecto de aposición en las cuatro superficies; la «osteoporosis involutiva senil» tan sólo las superficies endostales, la medular y la trabecular. Dentro de la concepción de la BMU hay dos tipos de comportamiento función, una B.M.U. cuyo resultado final es reabsorativo y otra cuyo resultado final es formativo. Ambas se ponen en juego con preponderancia relativa en el curso del proceso de modelación ósea que se da junto al propio del crecimiento óseo en el niño y en el joven.

Las desviaciones del patrón normal de «modelación ósea» en el crecimiento por alteración relativa de una o varias de las cuatro superficies óseas permite definir el comportamiento anormal del proceso de modelamiento propio de cada una de las distintas displasias óseas metafisodisplasias y en el adulto por efecto del proceso de remodelamiento las distintas osteoporosis que tienen un conocido «factor extraesquelético causal» (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, acromegalia, etc.).

En el adulto, finalizado el crecimiento, la superficie endostal medular aumenta a lo largo de toda la vida mientras que la superficie trabecular disminuye. Lo primero supone un aumento de la cavidad medular, lo segundo el número o densidad de trabéculas óseas. En cambio, la aposición ósea en la capa externa o perióstica permanece relativamente constante!

Si bien el proceso de modelamiento acaece en las capas periósticas y endostales, el proceso de remodelamiento acaece además también en la superficie de los canales haversianos.

El tejido óseo tanto el compacto como el esponjoso está compuesto de «unidades estructurales básicas» (B.S.U.) bien identificables bajo la luz polarizada. En el tejido compacto como elipses o círculos de hueso compacto, según el plano de sección, y corresponde a osteomas secundarios o «sistemas haversianos». En el hueso trabecular las

B.S.U. se presentan con «estructuras arqueadas». Algunas de estas estructuras básicas aparecen intactas y otras reabsorbidas parcialmente bajo el proceso de remodelamiento.

Tanto en el hueso compacto como en el tejido trabecular el B.S.U. (*unidad estructural básica*) representan el producto final del proceso de remodelamiento de la correspondiente B.M.U. (*unidad funcional multicelular básica*).

Cada B.M.U. tiene en el tiempo y en el espacio una actividad esterotipada secuencial de: *activación* (A), *reabsorción* (R) y *formación* (F). Cada ciclo de una B.M.U. se caracteriza por una cierta cantidad ósea de hueso reabsorbido y una cierta cantidad de hueso neoformado, que el balance final sea positivo o negativo en una B.M.U. depende de: a) del balance entre reabsorción y formación. y b) de la tasa de nacimiento («birth rate») de B.M.U. por unidad de volumen de tejido óseo.

Es sabido que el diámetro externo de los huesos aumenta progresivamente con la edad porque a nivel perióstico las B.M.U. se caracterizan porque hay una menor cantidad de hueso reabsorbido (qR) que del formado (qF), el balance de las B.M.U. (AB. B.M.U.) es positivo pues $qR < qF$. Como en las B.M.U. de la superficie haversiana es $qR = qF$, el tejido óseo haversiano está en equilibrio, el (AB. B.M.U.) está equilibrado.

En el tejido esponjoso en el curso de la edad progresiva del adulto hay una atrofia progresiva y una disminución del número de las trabéculas y también la cortical se adelgaza, debido a que las B.M.U. tienen un balance negativo, $qR > qF$ y por tanto AB. M.U. es negativo.

Si hay un adelgazamiento cortical en la osteopenia involutiva es porque a nivel periostal la aposición ósea compensa la reabsorción endostal. En el adulto, que ya cesó el crecimiento, el grosor de la cortical depende de la actividad de remodelamiento que tiene lugar en las superficies periostal,

haversiana y endostal; las variaciones en el tejido esponjoso dependen tan sólo de la actividad de las B.M.U. endostales.

Si las alteraciones «patológicas» fuesen debidas a un aumento o disminución en la aparición del número de B.M.U. («birth rate») sin una alteración en el balance final de la misma se podrían admitir *tres posibles consecuencias* (COUPRON, 1980):

1.º En la «osteopenia fisiológica» en las cuatro superficies habría una tasa de aposición de B.M.U. («birth rate»).

2.º La osteopenia fisiológica se vería acentuada a una precoz o más rápida progresión cuando los procesos de remodelación se vieran incrementados por un aumento de B.M.U. (aumento del «birth rate»).

-Por el contrario, la progresión de, la osteopenia fisiológica se vería retardada en su aparición o progresión si el «birth rate» de B.M.U. disminuyera.

Sin embargo, las cosas no son tan simples, pues hay otros factores que actúan distintamente sobre las superficies esqueléticas en sus B.M.U. que no sólo son su «birth rate».

Por un lado, el «capital oseo» acumulado durante el crecimiento, con el que se comienza la edad adulta varía de un individuo a otro, es una «personalidad ósea» característica genética como es su talla, su peso, color de la piel, etc., y además en la génesis de este «capital óseo» acumulado han influido a lo largo del período de crecimiento otros factores como son los nutritivo, bio-mecánicos. hormonales o hasta tóxicos.

Durante la vida del adulto el proceso de remodelamiento óseo por la actividad de la B.M.U. lleva consigo un adelgazamiento de la cortical por el balance negativo en conjunto del balance positivo periostal con el negativo endostal, eso es evidente radiográficamente en la cortical diafisaria pero la experiencia que ha proporcionado el examen de biopsias óseas del ilíaco que comprenden todo el espesor del mismo (cortical externa,

esponjosa y cortical interna) nos ha demostrado que en el ilíaco la osteopenia se manifiesta por la pérdida ósea tan sólo del hueso trabecular esponjoso; hay tan sólo pérdida del «volumen trabecular óseo» (T.B.U.) (ARNOLD, 1966) por balance negativo endostal de la actividad de las B.M.U.

- ¿Qué como se produce este balance negativo?

Teóricamente habrían seis posibilidades:

1- Reabsorción (R) y formación (F) permanecen constantes, aunque no sean iguales, con la progresión de la edad.

2- R + pero F es constante.

3- R es constante pero F es -

4- R es - y F - pero no igual.

5- R es + y F + pero no igual.

6- R es + pero F es -

El espesor medio de la capa de nuevo tejido formado y mineralizado por cada B.M.U. (M.W.T.) es la consecuencia de la diferencia positiva o negativa entre la acción de los osteoclastos que erosionan y los osteoblastos que forman nuevo tejido óseo. Las mediciones de COUPRON (1978) del M.W.T. de tejido esponjoso del ilíaco muestran que disminuyen con la edad, tanto en los hombres como en las mujeres, esta pérdida ósea por la acción del B.M.U. podría darse teniendo ésta una reabsorción constante, disminuida o aumentada.

Para dilucidarlo COUPRON parte de la premisa de que el «espesor trabecular medio» corresponde a dos veces el espesor trabecular más el del tejido intersticial interpuesto entre las dos vertientes trabeculares, si bien éste puede ser cero. La medición del «espesor trabecular medio» (M.W.T.) que se mide con un Quantímetro y un plano fino, demuestra una correlación entre el «volumen óseo trabecular» (T.B.U.) y el M.W.T.

En resumen, el volumen trabecular (T.B.U.) y el grosor medio de la pared trabecular (M.W.T.) en el hueso ilíaco disminuye con la edad.

Se puede deducir el cambio con la edad

de la «profundidad» del tejido óseo reabsorbido a nivel B.M.U. por las variables mencionadas R y F de la misma y su balance final más el conocimiento del espesor del tejido intersticial.

a) Así, una posibilidad sería que con la edad el espesor medio trabecular disminuya con una reabsorción que permaneciese constante pero en el que la formación disminuya lentamente.

b) Otra posibilidad de disminuir el espesor medio trabecular sería con la reabsorción y la formación ambas disminuidas y entonces el grosor del tejido intersticial aumenta relativamente con la edad. El «grosor medio del tejido intersticial» es igual al espesor medio trabecular menos el valor de dos M.W.T. (espesor medio de pared formada por la B.M.U.).

c) Pero como el espesor medio del tejido intersticial aumenta con la edad (LEPINE, tesis cit. por COUPRON) de 28μ a 44μ (de los 20 a los 80 años) hace pensar que debe haber una disminución de la «profundidad» de la reabsorción a nivel de B.M.U. por lo que de las seis posibilidades citadas en cuanto a los hipotéticos cambios a nivel de la B.M.U. con estos datos debe darse descrita la en cuarto lugar, o sea que

R - y F - pero de forma desigual.

La osteopenia podría explicarse porque se produce una reabsorción disminuida pero con una formación consecutiva aún menor, se alcanza así la pérdida del grosor trabecular y de la cortical.

Sin embargo, habría que explicar también otras dos características típicas de la osteopenia fisiológica: .

- La progresiva disminución del número de trabéculas, y

-La rápida pérdida ósea tras la menopausia.

La primera podría explicarse porque una trabécula delgada fuera erosionada por completo por un «mega B.M.U.» y la reabsor-

ción producida no podría ser restaurada por «ausencia de soporte óseo», pues sabido es que tan sólo se deposita hueso cuando hay hueso preexistente. Es una idea sugestiva pero no hay comprobación que la demuestre.

La segunda, o sea, la pérdida rápida tras la menopausia, no tiene tampoco explicación probada pero podría pensarse que se daría una B.M.U. («birth rate») aumentada como consecuencia de la disminución de la actividad estrogénica, entonces ¿es que los estrógenos serían el freno del B.M.U. «birth rate»?.

Los mecanismos óseos subyacentes en las osteoporosis

-El «umbral osteoporótico para que se produzca una fractura vertebral» se ha calculado con valoraciones hechas por biopsia ósea, en varones o hembras que han sufrido un colapso fracturario somático vertebral evaluándose que en ellos se debe haber alcanzado una pérdida de tejido esponjoso trabecular del 50 por 100 del que se tenía a los 20 años como su «capital óseo» al final del crecimiento.

-«La situación de estado fija» («steady state situation») se entiende representando a una B.M.U. por una línea horizontal cuya longitud representa su período vital en conjunto (B.M.U. «life span») el cual comprende un período de reabsorción (σr) y el de formación ($\sigma 0$) siendo el σr ligeramente más corto que el σf . En un distinto volumen de tejido óseo hay un determinado número de B.M.U. que aparecen por una unidad de tiempo, este número es el «birth rate» correspondiente a la aparición de nuevas unidades de remodelación (B.M.U. activas) por una determinada «frecuencia de activación celular mesenquimal» (Mu).

El intervalo vertical y el desplazamiento horizontal que se puede trazar a voluntad en el dibujo entre dos B.M.U. corresponde al tiempo medio de desfase («lag time») en-

tre la activación de dos nuevas unidades de reparación de remodelación. Podemos trazar así una escalera de B.M.U. que nos puede ilustrar el proceso de remodelamiento.

Si a esta «escalera» de sucesivas B.M.U. trazamos una línea vertical cortaría un cierto número de B.M.U. unas en su «fase reabsortiva» y otras en su «fase formativa», esto es lo mismo que se nos ofrece cuando vemos una imagen histológica de Hueso no decalcificado. En la situación de estadio mantenido «fijo» en el que no hay una modificación del «life span» de las B.M.U. ni de su «birth rate», el número de B.M.U. cortadas por la línea vertical es esencialmente el mismo.

Pero además la actividad de los B.M.U. tisulares no sólo se expresa en los términos de «birth rate» o de «life span» sino también por la cantidad de tejido óseo reabsorbido (qR) y del formado (qF) por cada una, la cual varía de una superficie ósea a otra y asimismo el balance final. Así en la capa perióstica el balance es positivo, en la capa haversiana hay equilibrio y en la endostal el balance es negativo. En el esqueleto un «steady state» es compatible con una involución con la edad que conlleva aumento del diámetro externo del hueso, un adelgazamiento cortical y una pérdida de tejido esponjoso.

Consecuencias de las variaciones en el «birth rate» de B.M.U.

Supongamos que aparece un factor (X) que aumenta la «birth rate» de B.M.U. sin que por otra parte se modifique el «life span» de sus fases R y F. La línea vertical trazada como en la situación anterior de «steady state» ahora cortaría más B.M.U. en su «fase de reabsorción», esto se expresa en una preparación histológica con un aumento de las superficies osteoclásticas de reabsorción. En cambio, las B.M.U. «cortadas» en su «fase de formación» serían las mismas

que antes. Lo que sucede con el aumento de la «birth rate» o tasa de aparición de nuevas B.M.U. es un aumento de la reabsorción ósea sin formación aumentada de hueso, la consecuencia es un aumento de la reabsorción ósea sin formación aumentada compensadora, se ha creado así un nuevo «steady state» inducido por el aumento de la aparición de B.M.U. pero que lleva consigo una tasa mayor de remodelamiento óseo, situación que va a persistir mientras esté actuando este factor X .

El período de tiempo que separa la aparición de los dos «steady state», el que consideramos previo y este nuevo creado viene a ser la longitud de «life span» de una B.M.U., que esta pérdida sea luego reversible o no, eso es otra cuestión, supone la instauración de una nueva situación de sentido contrario.

En conclusión, *todos los agentes que activen las B.M. U. llevan consigo una pérdida ósea que afecta tanto a las superficies haversianas como las endostales.*

Cuando el factor X desaparezca, el «birth rate» de B.M.U. volverá a su nivel inicial de menor número de nuevas B.M.U., la línea vertical trazada vuelve a cortar ya menos número de B.M.U. en su fase reabsortiva, manteniéndose sin modificar el número de B.M.U. que se incidía en fase formativa. Se vuelve así al «steady state» inicial el cual podrá estar situado con un predominio de la formación o de la reabsorción de acuerdo con la frecuencia o «birth rate» de B.M.U. que tuviera antes de actuar el factor X . Si esta situación no se modifica y con ello puede haber una baja «birth rate» de B.M.U. se encontrará un «steady state» de ganancia formativa de hueso. El tiempo de actuación del factor X crea una fase transitoria y otra secundaria al mismo.

En la superficie haversiana, como el balance óseo de B.M.U. está en equilibrio ($qR = qF$), el balance final después de la primera y de la segunda fase transitoria es cero, la pérdida ósea ocasionada es reversi-

ble, la pérdida ósea de la cortical que se mostraba histológicamente con un alto remodelamiento vuelve a su normalidad, ha habido una «osteoporosis reversible»; sin embargo, esta «pérdida ósea reversible» ha creado una situación mecánica de menor resistencia al trauma al menos transitoria. En el adolescente, durante los años, de crecimiento en longitud prepuberal de los huesos largos, de ahí la frecuencia de las fracturas diafisarias a esta edad por otra parte con una intensa vida activa y deportiva.

En cambio, en la superficie endostal en la que normalmente el balance óseo de la B.M.U. es negativo ($qR > qF$), cuando hay una fase transitoria de aumento de B.M.U. «birth rate», todavía este balance negativo se acentúa, tan sólo una pequeña parte de la pérdida aumentada puede reponerse cuando se pasa a la segunda fase transitoria de menor «birth rate», pero siempre queda una pérdida irreversible, hay pues una «reversible-irreversible pérdida ósea» con consecuencias mecánicas dependiendo de la intensidad del aumento que tuvo el «birth rate» cuando se inició la acción del factor X dependiendo de si actúa en un individuo con bajo volumen óseo o en situación de pérdida progresiva cual es la de la mujer postmenopáusica, la situación de pérdida puede agravarse hasta llevar el nivel de osteoporosis al umbral de fractura.

¿Hay una posible patología intrínseca de la propia B.M.U.?

Es decir, podría haber B.M.U. que tuviesen modificado su σ_r o su σ_f y por tanto su qR y su qF , porque en la consideración anterior no hemos tenido en cuenta más que modificaciones de la «birth rate» o sea, de la frecuencia de aparición de nuevas B.M.U. Esto es algo que no ha podido ser bien demostrado, tan sólo caben posibles hipótesis. Por ejemplo, si en la osteoporosis de la tirotoxicosis hay una disminución de σ_F o sea de la fase osteoblástica o si en la osteoporosis involutiva hay una disminución de qF .

La lenta reparación de las microfracturas

Bajo la carga y descarga constante que supone para el tejido óseo las actividades de la vida ordinaria se producen microfracturas (FROST, 1973), pero si estas microfracturas no se acumulan y aumentan de tamaño con la edad es porque hay en el tejido óseo mecanismos propios de «autorreparación» de las mismas. FROST no cree que el viejo sano tenga más microfracturas que el joven, sino lo que sugiere es que el proceso de remodelamiento normal de la actividad de B.M.U. para su reparación estaría enlentecido por tener las B.M.U. un prolongado σ_r y así se produce un estado de fragilidad independiente de que haya un volumen óseo normal o disminuido por la edad. Un vaso de cristal es más frágil que uno de metal de igual grosor, sus paredes son de igual espesor pero en su íntima estructura, la del cristal es más frágil que la del metal. El hueso del viejo sería más frágil por serlo su íntima estructura de mayor número de microfracturas no completamente reparadas.

La teoría dinámica de la B.M. U. para explicar la patogenia de la osteoporosis

La histomorfometría permite el análisis de cada tipo de osteoporosis. En esta investigación lo que sucede en la osteoporosis de la osteogénesis imperfecta o en las osteoporosis «inducidas» del hipertiroidismo o de las corticoides y si hay una posible explicación para la «osteoporosis postmenopáusica» o para la «involutiva senil», la llamada «osteoporosis idiopática», progresiva con la edad y aún más en la mujer postmenopáusica que en el hombre, de la misma edad.

En esta osteoporosis involutiva hay en el hueso un diámetro perióstico normal y un sistema haversiano sin porosis, lo que hay es un aumento de la cavidad medular y una disminución del número y espesor de las trabéculas de la esponjosa. Para Frost habrá una disminución celular tanto de la formación como de la reabsorción en las su-

perfiles haversianos como en las endostales.

MEUNIER (1978) en sus estudios histomorfométricos en cresta ilíaca en individuos de distintas edades con posibles osteoporosis encontró:

- Aumento de la reabsorción osteoclástica.
- Aumento de la superficie osteoide.
- Baja tasa de calcificación,

si bien en una diferente proporción significativa.

Esto le llevó a la conclusión de que habrían histológicamente *tres posibles osteoporosis*:

Un primer grupo (30 por 100), caracterizada por un aumento de la superficie reabsorción osteoclástica de la superficie osteoide y de la tasa de calcificación. Habrá un aumento de «birth rate» de B.M.U. y una posible «patología intrínseca» de la B.M.U.

Un segundo grupo (20 por 100) en el que habría: Una normal reabsorción osteoclástica y de la superficie osteoide y en cambio una disminución de la tasa de calcificación, Por ello habría una depresión de la σf o sea de la formación osteoblástica.

Un tercer grupo (50 por 100) en la que con una normal reabsorción osteoclástica, superficie osteoide y tasa de calcificación, es decir, algo igual que se encuentra en los sujetos normales, se trataría de una situación de «osteopenia» todavía fisiológica que no habrá entrado todavía en osteoporosis. Pero este último grupo queda en una situación interrogante. ¿Qué hay además? ¿Por qué de este estado se pasa a una osteoporosis clínica?

La biopsia ósea con estudio histomorfométrico en el análisis de la osteoporosis

La determinación de la masa ósea en una biopsia no permite ninguna conclusión clínica dada la gran variabilidad de la misma entre los distintos individuos y hasta los diferentes huesos del mismo individuo.

La histomorfometría es la que va a permitir valorar el componente osteomalácico, la existencia de otras afecciones óseas metabólicas y aportar datos fisiopatológicos sobre cuales son los cambios dinámicos en los procesos de remodelamiento que conducen al estado «osteopénico», sobre todo si se practican en el mismo individuo periódicamente y así como también poder conocer objetivamente la eficacia de un tratamiento aplicado durante un cierto período entre dos tomas biópsicas.

El ciclo de remodelamiento correspondiente a una BMU da como resultado la formación de la BSU correspondiente. En el hueso cortical la BSU se forma tras un fenómeno de tunelización reabsortiva osteoclástica seguida por un fenómeno osteoblástico que da lugar a una «osteona». En el hueso "trabecular la BSU se forma por un proceso de reabsorción osteoclástica en deslizamiento que lleva a la formación de excavaciones escarpadas (lagunas de Howship) en la superficie ósea que luego son rellenadas por la formación osteoblástica de nuevo tejido: la BSU en el tejido trabecular tiene una forma semilunar delimitada por la superficie ósea trabecular y a menudo por una línea irregular de cemento.

La «tasa» («rate») de formación ósea puede ser definida como la cantidad de hueso formado en la unidad de tiempo por unidad de volumen óseo o unidad de superficie ósea. Esta cantidad puede ser determinada en la biopsia ósea merced al «doble marcado» por la administración de repetida tetraciclina y así juzgar la extensión de las superficies marcadas y la distancia que las separa.

La «tasa» de formación ósea a un determinado nivel óseo dependerá:

1.º Del número de nuevos ciclos de remodelamiento iniciados (BMU) en la unidad de tiempo por unidad de volumen óseo o de superficie ósea («activación de frecuencia»).

2.º De la cantidad de hueso formado

en cada ciclo de remodelamiento y el volumen medio de las nuevas BSU.

El promedio total de la secuencia de remodelamiento es lo que llamamos «sigma» (σ) que integra el «sigma reabsortivo» (σ_r) seguido de un «sigma formativo» (σ_f); para algunos entre ambos habría un «sigma quiescente».

El «sigma formativo» (σ_f) puede ser calculado por el pequeño grosor del hueso formado por la aposición ósea durante la fase formativa de los BMU dividido por el promedio óseo de tasa de aposición en el mismo período, corresponde a lo que se llama «mean valí thickness» y puede ser determinado en BSU comparativos. La «tasa media de aposición» durante el sigma formativo se calcula por la distancia que hay entre el doble marcado y la proporción de superficie revestida de tejido osteoide.

Se calcula que la «fase reabsortiva» dura alrededor de un mes y la «fase formativa» tres meses.

La superficie de hueso en formación, se identifica por la superficie ósea revestida de osteoide y en este sentido hay que distinguir entre «superficies formativas activas» «en reposo», según la presencia de osteoblastos o de tetraciclina.

La superficie de reabsorción ósea se caracteriza por la presencia de lagunas de Howship en la superficie trabecular ósea.

Las «superficies de reabsorción activas» se caracterizan por la presencia de osteoclastos adyacentes a la superficie ósea, aunque no podemos discernir si los osteoclastos son activos o no. La extensión de la superficie de reabsorción en formación es proporcional a la «frecuencia de activación» de nuevas BMU y de su duración («life span»), de su «sigma reabsortivo» y de su «sigma formativo» respectivamente.

En esta superficie por diferentes etiologías se pueden producir alteraciones similares en la formación y en la reabsorción en la misma. Así, un aumento de «life span» en

los lugares de formación con una «frecuencia de activación» reducida da lugar a una osteomalacia y en cambio un aumento tanto de la «activación» como del «life span» acaece en el hiperparatiroidismo.

Las cantidades de hueso reabsorbido y formado en la unidad de tiempo depende no sólo de la extensión de la superficie de reabsorción y formación sino también de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos y de las tasas de reabsorción y formación. Con la introducción de la tetraciclina como «marcador de tiempo» es posible medir las tasas de formación ósea directamente en el tejido óseo con la microscopia de fluorescencia a niveles celulares de tasa de aposición a niveles de BMU (promedio de aposición ósea sobre todas las superficies revestidas por osteoide) y a niveles tisulares (tasa de aposición multiplicada por la superficie extendida de tetraciclinas).

Las tasas de reabsorción tienen que ser estimadas indirectamente por la formación ósea y los cambios en la masa ósea.

La «capa de tejido osteoide» tiene un cierto grosor que muestra el «retraso» entre la formación de la matriz ósea y su mineralización, se denomina «mineralization lag time». En una situación de «steady state» el promedio de la tasa de formación osteoide («tasa de aposición osteoide») es igual a la de «mineralización», a nivel de BMU.

La tasa de mineralización puede ser determinada después de la administración de tetraciclina con doble administración o sea mostrando una distancia de marcado. El promedio de anchura de la capa de osteoide en una biopsia ósea es igual al grosor de la capa de osteoide depositada diariamente multiplicada por los días que transcurren antes de que la mineralización comience. De lo que se deduce que el «mineralization lag time» puede ser determinado midiendo el espesor de la capa de osteoide y la tasa de aposición.

Las variaciones en la capa de osteoide o

la conformación de su capa pueden ser encontradas en una variedad de situaciones y pueden ser causadas por:

– Cambios en la aposición lineal osteoide o en el «lag time» de mineralización.

– Por cambios en el «birth rate» de BMU («frecuencia de activación»).

BIBLIOGRAFIA

- AARON, J.; GALLAGHER, J. C. and ANDERSON, J. (1974): Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet*, 1, 229-233.
- ALBRIGHT, F.; SMITH, P. H. and RICHARDSON, A. M. (1941): Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. *J.A.M.A.* 116: 2465-2474.
- ARNOLD, J. S. and JEE, W.S.S. (1957): Bone growth and osteoclastic activity as indicated by radiographic distribution of plutonium. *Am. J. Anat.* 101: 367-373.
- BORDIER, P.; DE SEZE, S.; MIRAVET, L. et al. (1974): Physiopatologie de l'ostéoporose de l'adulte jeune. *Sem. Jóp. Paria*, 50: 197-206.
- CAMERON, H. V. and FORNASIER, V. L. (1975): Trabecular stress fractures. *Clin. Orthop.* 111: 266-268.
- COURPRON, P.; MEUNIER, P. J. and BRESSOT, C. (1978): Le volume trabeculaire osseux iliaque: Application du vieillissement osseux et aux ostéopathies. *Lyon Medical*, 19: 465-471.
- COURPRON, P. (1981): Bone Tissue Mechanisms Underlying Osteoporoses. Symposium on the Osteoporoses. *Orthopaedic Clinics of North America*, Vol. 12, No. 3, July.
- DUHAMEL, J. L. (1739): Sur une racine qui a la faculté de teindre en rouge les os des animaux vivants. *Med. Acad. Roy. Sci.*, pp. 1-13.
- DULL, T. A. and HENNEMAN, P. H. (1963): Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone. *N. Engl. J. Med.* 268: 132-134.
- FROST, H. M. (1960): Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* 8: 25-35.
- FROST, H. M. (1961): Postmenopausal osteoporosis: A disturbance in osteoclasia. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 9: 1078-1085.
- FROST, H. M.; ROTH, H.; VILLANUEVA, A. R. et al. (1961): Experimental multiband tetracycline measurement of lamellar osteoblastic activity. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* 9: 312-329.
- FROST, H. M. (1964): Dynamics of bone remodeling. In Frost H.M. (ed.): *Bone Biodynamics*. Boston, Little Brown and Co. pp. 315-333.
- FROST, H. M. (1964) (ed.): *Bone Biodynamics*. Boston, Little Brown and Co. pp. 1-687.
- FROST, H. M. (1969): Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calc. Tiss. Res.* 3: 211-237.
- FROST, H. M. (1979): Treatment of osteoporoses by manipulation of coherent bone cell populations: *Clin. Orthop.* 143: 227-244.
- FROST, H. M. (1981): The Evolution of Pathophysiologic Knowledge of Osteoporoses. Symposium on the Osteoporoses. *Orthopaedic Clinics of North America*. Vol. 12, No. 3, July.
- FROST, H. M. (1981): Coherence Treatment of Osteoporoses. Symposium on the Osteoporoses. *Orthop. Clin. North Am.* Vol. 12.
- JAWORSKI, Z.F.G. (1976) (ed.): *Bone Morphometry*. Ottawa University of Ottawa Press.
- JAWORSKI, Z.F.G. (1981): Physiology and Pathology of Bone Remodeling. Cellular Basis of Bone Structure in Health and in Osteoporosis. Symposium on the Osteoporoses. *Orthopaedic Clinics of North America*. Vol. 12, No. 3, July.
- MELSEN, F. (1978): Histomorphometric Analysis of Iliac Bone in Normal and Pathological Conditions. Aarhus, Aarhus Amtssygehus.
- MELSEN, F. and MOSEKILDE, L. (1981): The role of bone Biopsy in the Diagnosis of Metabolic Bone Disease. Symposium on the Osteoporoses. *Orthopaedic Clinics of North America*. Vol. 12, No. 3, July.
- MEUNIER, P. J. (1977) (ed.): *Bone Histomorphometry*. Paris. Arnour-Montagu.
- NILSSON, B. E. (1970): Spinal osteoporosis and femoral neck fracture. *Clin. Orthop.* 68: 93-95.
- RECKER, R. R. (1981) (ed.): *Bone Histomorphometry*. Boca Raton, Florida, C.R.C. Press.
- SCHENK, R. K. (1976): Basis stereological principles. In JAWORSKI, Z.F.G. (ed.): *Bone Morphometry*. Ottawa, University of Ottawa Press, pp. 21-23.
- WU, K.; JETT, S. and FROST, H. M. (1967): Bone resorption rates in physiological, senile and postmenopausal osteoporoses. *J. Lab. Clin. Med.* 69: 810-818.