

SECCIÓN

I

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL HUESO

Coordinador: **Jordi Fiter Aresté**

- Capítulo 1** Estructura del hueso
Isaac Manuel Fuentes Boquete
- Capítulo 2** Metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio
Soledad Ojeda Bruno
- Capítulo 3** Remodelado óseo
José de la Mata Llord
- Capítulo 4** Factores locales reguladores del metabolismo óseo
Jordi Fiter Aresté
- Capítulo 5** Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo (I)
Parathormona. Proteína relacionada con la parathormona. Calcitonina
Antonio Ponce Vargas
- Capítulo 6** Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo (II)
Vitamina D
Pilar Aguado Acín
- Capítulo 7** Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo (III)
Hormonas sexuales
Trinidad Pérez Sandoval
- Capítulo 8** Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo (IV)
Otras hormonas: calcitonina, hormonas tiroideas, hormona del crecimiento
Chesús Beltrán Audera
- Capítulo 9** Bases genéticas de la osteoporosis
Iván A. Ferraz Amaro



ESTRUCTURA DEL HUESO

Isaac Manuel Fuentes Boquete

INTRODUCCIÓN

El hueso desempeña una función biomecánica (apoyo, articulación y lugar de inserción muscular y ligamentosa), una protectora (órganos vitales y sistema nervioso central) y otra metabólica (reserva de iones, tales como calcio y fosfato).¹ Su estudio requiere la descripción del hueso como tejido (células óseas y matriz extracelular) y como órgano (incluye además otros tejidos como cartílago, tejido conjuntivo fibroso, médula ósea y vasos sanguíneos).²

TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo, que se caracteriza por su rigidez y su gran resistencia tanto a la tracción, como a la compresión. Debido a la rigidez, el hueso puede realizar las funciones de soporte y protección, ofreciendo resistencia a la deformación y a la fractura. Está formado por células y material extracelular calcificado (matriz ósea).

Matriz extracelular ósea

La matriz ósea es mucho más abundante que el componente celular. Está constituida por dos componentes químicos principales: matriz orgánica y sales minerales. Las propiedades biomecánicas del hueso derivan de la composición y la estructura de la matriz ósea. Así, las fibras colágenas proporcionan flexibilidad y resistencia a la tracción, en tanto que el componente mineral aporta dureza, rigidez y resistencia a la compresión.

Matriz orgánica

La matriz orgánica del hueso está constituida por una red de fibras colágenas incluida en un material amorfo mucoproteico. El

principal componente de la matriz orgánica es el colágeno tipo I, que representa alrededor del 95% del contenido total de colágeno y cerca del 90% del total de proteínas presentes en el hueso.³ El porcentaje restante corresponde a proteínas no colágenas.

Colágeno

La molécula de colágeno tipo I consiste en una triple hélice que contiene dos cadenas α_1 idénticas y una cadena α_2 . Estas cadenas se caracterizan por la repetición del triplete glicina-X-Y, en donde X suele ser prolina e Y hidroxiprolina. Otros colágenos, como los tipos III y V, están presentes en el hueso en baja proporción y se cree que su papel es el de modular el diámetro de las fibras colágenas. Las características del tejido óseo dependen, en gran medida, del grado de organización de las fibras colágenas. En el hueso fibroso, adoptan una disposición aleatoria, en tanto que en el hueso laminar presentan una disposición ordenada.¹

Proteínas no colágenas

Los proteoglicanos son macromoléculas de estructura variable que, en general, están constituidas por una proteína central a la que se unen de forma covalente cadenas de glucosaminoglucanos. En el hueso, los proteoglicanos más abundantes son moléculas de pequeño tamaño que contienen repeticiones ricas en leucina, tal como la decorina y el biglicano. Otros proteoglicanos son el heparán sulfato, el agregano y el ácido hialurónico. Los proteoglicanos tienen un importante papel en la organización de la matriz ósea.⁴ En particular, el biglicano y la decorina se han implicado en la fibrillogénesis colágena⁵ y el biglicano en la modulación de la diferenciación osteoblástica.⁶

Otras proteínas no colágenas de la matriz ósea son las denominadas proteínas matricelulares, que intervienen, principalmente, como moduladores biológicos, manteniendo en segundo plano su papel estructural.⁷ Este grupo incluye glucoproteínas como la osteonectina (SPARC) y la tenascina C, proteínas SIBLING (proteínas N-glucosiladas pequeñas con ligandos de unión de integrina) como la osteopontina y la sialoproteína ósea, y glucoproteínas que contienen la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp (RGD), como las tromboespondinas 1 y 2.^{7,8} Los estudios en modelo de ratón transgénico carente de proteínas matricelulares sugieren que este grupo de proteínas interviene en el desarrollo esquelético, la homeostasis y la reparación de fracturas.⁷ Así, la deficiencia de SPARC reduce el número de osteoblastos y osteoclastos, con el consiguiente decrecimiento de la síntesis y la renovación ósea;⁹ la deficiencia de osteopontina disminuye la actividad de resorción osteoclástica;¹⁰ y la deficiencia de tromboespondina 2 incrementa la formación ósea y decrece la resorción.¹¹

La proteína gla de la matriz, la osteocalcina y la proteína S pertenecen al grupo de proteínas no colágenas de la matriz ósea que contienen ácido gamma carboxiglutámico (gla). En particular, la osteocalcina constituye el 10-20% de las proteínas de matriz no colágenas. Se ha observado en ratones que su ausencia conduce a un incremento en la formación de hueso.¹²

Además, durante el desarrollo óseo, se encuentran inmersos en la matriz ósea diferentes tipos de factores de crecimiento, como las proteínas morfogenéticas óseas.¹³

Componente inorgánico de la matriz

El componente mineral constituye el 50-70% del hueso, en tanto que el agua representa sólo el 5-10%.⁸ La elevada presencia de sales minerales aporta dureza, rigidez y resistencia a la compresión. El componente inorgánico de la matriz ósea está constituido, en su mayor parte, por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita. Estos cristales, de aspecto fusiforme o en forma de lámina, se disponen sobre las fibras de colágeno y entre ellas, y tienden a estar orientados en la misma dirección que las fibras de colágeno.

Componente celular del tejido óseo

El tejido óseo comprende cuatro tipos de células especializadas: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células de superficie.

Osteoblastos

Los osteoblastos son pequeñas células óseas de forma cuboidal, que contienen un núcleo redondo localizado en la base de la célula (Fig. 1-1). Se caracterizan por una elevada actividad en la síntesis y la secreción de componentes orgánicos de la matriz ósea, por lo que tienen muy bien desarrollados el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Además, producen abundantemente la enzima fosfatasa alcalina, que participa en la mineralización de la matriz orgánica liberando fosfato inorgánico.

Los osteoblastos expresan el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), miembro de la superfamilia

de ligandos del factor de necrosis tumoral, y la osteoprotegerina (OPG). Ambos son factores clave en la modulación de la osteoclastogénesis,¹⁴ pero con un papel antagónico: el RANKL induce la osteoclastogénesis,¹⁵ en tanto que la OPG la inhibe.¹⁶

Además, los osteoblastos producen el factor estimulador de colonias de macrófagos, que es requerido para la supervivencia de las células de la línea macrófago-osteoclástica.¹⁷ También producen la lectina inhibidora de osteoclastos (OCIL), que se ha descrito como inhibidora de la formación y la función de los osteoclastos¹⁸ y de la diferenciación osteoblástica.¹⁹

Los osteoblastos proceden de la diferenciación de células madre mesenquimales de la capa interna del periostio²⁰ y del estroma de la médula ósea.²¹ Factores locales como el factor de crecimiento fibroblástico, las proteínas morfogenéticas óseas y las proteínas Wnt inducen la proliferación y diferenciación de estas células a preosteoblastos, que se diferencian, finalmente, en osteoblastos maduros.¹ Los osteoblastos se disponen formando grupos en contacto directo con la superficie ósea (Fig. 1-1). Entre ellos se establecen uniones *gap*, en las que proteínas de enlace denominadas conexinas forman pequeños canales intercelulares que permiten el paso de iones y de pequeñas moléculas. La conexina 43, la proteína de unión *gap* más abundante del esqueleto, parece ser requerida para la diferenciación y la función osteoblástica.²²

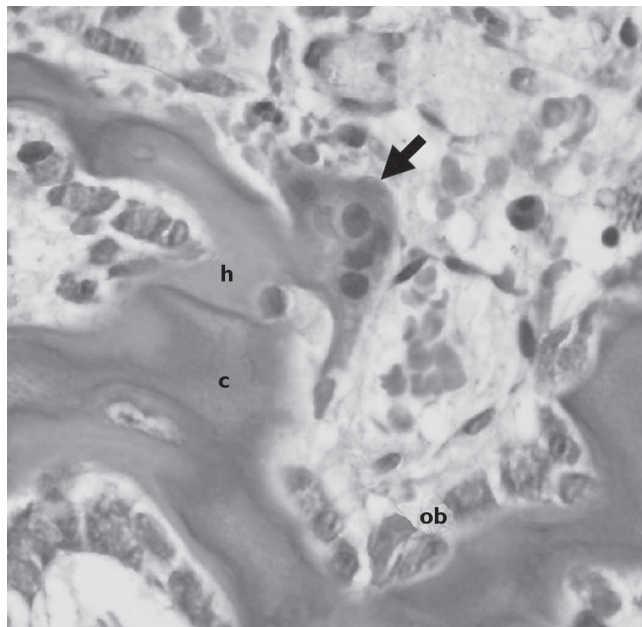


FIGURA 1-1

Grupo de osteoblastos (ob) dispuestos sobre la superficie de una trabécula en la epífisis femoral distal de conejo de siete semanas. En la trabécula, el cartílago se dispone centralmente (c) rodeado de tejido óseo (h), en el que se observa un osteocito en una laguna ósea. Adosado al hueso, se observa un osteoclasto (flecha). (Hematoxilina de Weigert –Fast Green FCF– safranina O).

Imagen histológica por cortesía de la Dra. María Teresa Castaño Oreja. Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Santiago de Compostela.

Osteocitos

El osteocito se constituye cuando el osteoblasto está completamente rodeado de matriz ósea mineralizada. Entre la formación de la matriz orgánica no mineralizada (osteóide) y su posterior mineralización, discurre un período de maduración que, en el ser humano, es de aproximadamente 10 días. El osteóide representa menos del 1% del volumen total de la matriz ósea.

Cada osteocito ocupa una laguna ósea (Fig. 1-1) y tiene un elevado número de procesos citoplasmáticos de una longitud aproximada de 15 μm , que ocupan los conductillos de la matriz ósea denominados conductos calcíforos.²³ Estas prolongaciones conectan al osteocito con los procesos citoplasmáticos de unas 12 células vecinas a través de uniones *gap*. Así, se establece una red de conexiones entre los osteocitos, que también se extiende a los osteoblastos periósticos y endósticos, pero no a los osteoclastos.²³ Este sistema de conexiones permite la transmisión de nutrientes y, como los osteocitos son considerados células mecanosensoriales del hueso,^{24,25} es crítico para la respuesta del osteoblasto al estímulo físico.²²

Células de revestimiento (lining cells)

Son osteoblastos aplanados inactivos que recubren la superficie ósea en la que no tienen lugar procesos de formación o resorción ósea. Se disponen sobre la delgada capa de matriz no mineralizada (constituida, en gran medida, por colágeno tipo I) que cubre las superficies óseas. Las células de revestimiento secretan colagenasas que degradan esta capa de colágeno, exponiendo la matriz ósea mineralizada a la acción de los osteoclastos.¹⁴

Osteoclastos

Son células gigantes, multinucleadas, móviles y con capacidad de resorción ósea (Fig. 1-1). Los núcleos se localizan en la base de la célula. De citoplasma acidófilo, son células ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida resistente al tartrato. Los osteoclastos se sitúan aislados o en grupos reducidos sobre las superficies óseas, y dentro de cavidades (lagunas de Howship) que resultan de su propia actividad de resorción.

La formación de los osteoclastos comienza con la atracción de precursores osteoclásticos al lugar de la resorción ósea. El preosteoclasto es un miembro de la familia monocito/macrófago que reside, principalmente, en la médula ósea.²⁶ Tras la fusión de los preosteoclastos, el osteoclasto está en disposición de adherirse a la superficie ósea.

Una vez que la matriz mineralizada queda expuesta tras la acción de las células de superficie, la adhesión de los osteoclastos a la matriz es mediada por moléculas de adhesión de la familia de las integrinas. Así, la membrana celular del osteoclasto presenta la integrina $\alpha 2 \beta 1$, que interacciona con el colágeno, y la familia de integrinas αv (en particular, la integrina $\alpha v \beta 3$), que reconoce en varias proteínas de la matriz ósea (vitronectina, osteopontina, sialoproteína ósea, etc.) la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp (RGD).

La resorción ósea se lleva a cabo mediante la creación de un compartimento entre el osteoclasto y la matriz, que implica

importantes cambios en el citoesqueleto del osteoclasto.²⁷ Así, en la zona de unión de la célula a la matriz, el citoplasma del osteoclasto dispone de un anillo de microfilamentos de actina y la membrana del osteoclasto, enfrentada al hueso, adopta una forma festoneada (borde en cepillo). Hacia este compartimento, la membrana del osteoclasto bombea iones H^+ mediante la acción de una ATPasa específica y se produce el vertido del contenido lisosomal. Esto supone una gran acidificación y una elevada concentración de enzimas lisosomales en el compartimento, facilitando la resorción ósea.

Unidad Multicelular Básica

El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que intervienen de forma coordinada en la renovación ósea forman la Unidad Multicelular Básica (UMB). Los osteoclastos actúan primero reabsorbiendo hueso, formando un túnel en el hueso compacto y un surco en las trabéculas del hueso esponjoso. A continuación, los osteoblastos rellenan el espacio creado con hueso de nueva formación, que adquiere la organización de osteona en el hueso compacto y de hemi-osteona en el hueso esponjoso.²⁸ La acción coordinada de la UMB es posible por la comunicación entre las células de las líneas osteoblástica y osteoclástica, que ocurre a través del contacto celular, de factores paracrinos y de la interacción célula-matriz ósea.²⁹

Hueso fibroso y hueso laminar

Cuando se forma hueso muy rápido (durante el desarrollo, en la reparación de fracturas óseas o en el desarrollo de tumores óseos), las fibras colágenas adoptan una disposición errática y poco compacta, y la matriz mineralizada contiene abundantes lagunas con osteocitos distribuidas de forma desorganizada. Este hueso fibroso (*woven bone*) es un tejido temporal, pues se reabsorbe rápidamente y es sustituido por hueso laminar, de mejores propiedades biomecánicas.³⁰

El hueso laminar está formado por capas de fibras colágenas. En cada capa, las fibras de colágeno se disponen en la misma dirección y las fibras de una capa forman un ángulo agudo con las fibras de la capa adyacente.³¹ El hueso laminar se halla más densamente mineralizado que el hueso fibroso.

Hueso compacto y hueso esponjoso

Aunque los huesos del esqueleto presentan diferentes tamaños y formas (largos, cortos, planos, irregulares), poseen una estructura común. La parte externa del hueso está constituida por una compacta capa de tejido calcificado (hueso compacto), que representa el 80% del volumen total del tejido. El interior del hueso está parcial o totalmente ocupado por un entramado de trabéculas finas calcificadas (hueso esponjoso). El 70-85% de la superficie ósea corresponde a la superficie interna o endóstica (principalmente, la superficie de las trabéculas óseas), y sólo el 25-30% corresponde a la superficie externa o perióstica.¹

El hueso compacto aporta resistencia a la flexión, la torsión y el cizallamiento, y es el tipo predominante en el esqueleto apendicular. El hueso esponjoso aporta resistencia a las fuer-

zas de compresión y tensión, y es el tipo predominante en el esqueleto axial.

Tejido óseo compacto

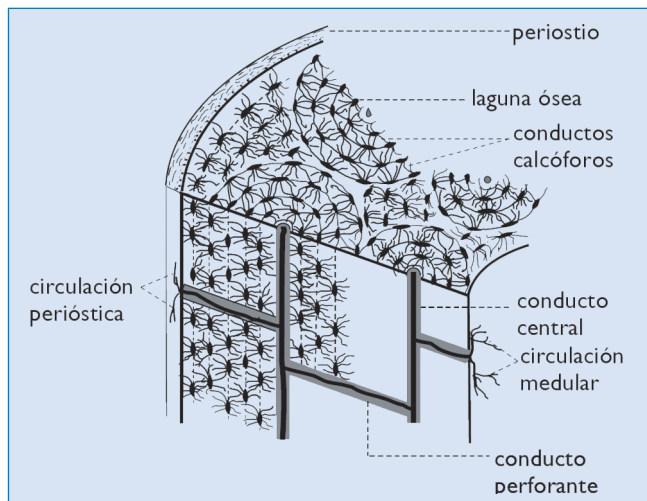
La unidad estructural y repetitiva en el hueso compacto es la osteona (Fig. 1-2), formada por un conducto central (o de Havers) que está rodeado de láminas concéntricas de matriz ósea calcificada. Así, el hueso compacto consta de múltiples osteonas densamente agrupadas que, en los huesos largos, se disponen en la dirección longitudinal. Los espacios entre las osteonas son ocupados por fragmentos de otras osteonas. A su vez, los conductos centrales de distintas osteonas están comunicados entre sí y con la superficie del hueso mediante conductos perforantes de disposición transversal (de Volkmann). De este modo, se establece una red de conductos por donde discurren vasos sanguíneos, linfáticos y nervios,

Los osteocitos se disponen entre las láminas de matriz en espacios denominados lagunas. Estas cavidades están comunicadas entre sí y con el conducto central mediante una red de conductillos, que están ocupados por prolongaciones de los osteocitos. Entre la matriz ósea y la membrana celular del osteocito existe un espacio periosteocítico relleno de líquido extracelular.

Estas prolongaciones celulares conectan mediante uniones intercelulares *gap* con prolongaciones de otros osteocitos o de las células dispuestas sobre las superficies óseas periósticas o endósticas (osteoblastos y células de revestimiento).²² Se ha sugerido que el sistema formado por los conductillos y las lagunas es esencial para la supervivencia del osteocito y su función.³²

Tejido óseo esponjoso

Representa aproximadamente el 20% de la masa ósea total. Consta de delgadas espículas óseas en forma de lámina, o barra, que se orientan de forma paralela a las líneas de fuerza y que determinan espacios que albergan a la médula ósea. En el espesor de las trabéculas, se disponen los osteocitos en el interior de lagunas, que están conectadas entre sí y con las cavidades adyacentes mediante una red de conductillos. El aporte sanguíneo procede de vasos situados en las cavidades adyacentes.



Osificación intramembranosa y endocondral

En las etapas tempranas del desarrollo, se forman condensaciones de células mesenquimales que posteriormente se transforman en hueso. En los huesos planos, las células de estas condensaciones se diferencian directamente a osteoblastos (osificación intramembranosa). En los huesos largos, estas condensaciones mesenquimales se diferencian primero a condrocitos, formando un molde cartilaginoso del futuro hueso y, posteriormente, se diferencian a osteoblastos (osificación endocondral).

Durante la osificación endocondral, el molde cartilaginoso experimenta vascularización primero en la diáfisis (centro de osificación primario) y, posteriormente, en las epífisis (centros de osificación secundarios), en las que se forma el cartílago de crecimiento, una estructura crucial para el crecimiento en longitud del hueso.

Cartílago de crecimiento

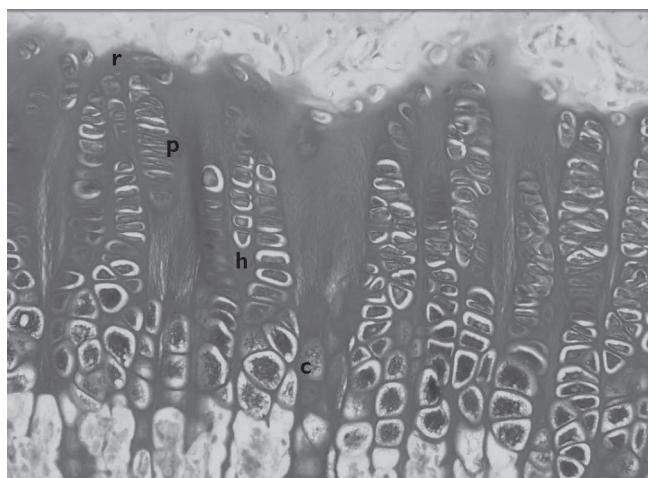
Las epífisis, inicialmente formadas por cartílago, se diferencian en tres regiones histológicas durante el desarrollo: el cartílago articular, limitante con la cavidad articular; el cartílago de crecimiento (placa de crecimiento o fisis), adyacente a la metáfisis y el cartílago epifisario, entre los cartílagos articular y de crecimiento, que formará el centro de osificación secundario tras la invasión vacular y de células osteoprogenitoras.³³

La fisis permanece entre cada epífisis y cada metáfisis hasta que se completa el crecimiento longitudinal del hueso. Se compone de varias capas, que se extienden sin solución de continuidad (Fig. 1-3):

- Zona de cartílago en reposo. En esta capa inmediatamente adyacente a la epífisis, los condrocitos están esparcidos irregularmente en la matriz cartilaginosa. Además, se han descrito células progenitoras que dan lugar a clones de condrocitos proliferativos.³⁴
- Zona de proliferación. Los condrocitos son de mayor tamaño, de forma aplanada y experimentan mitosis activa. Cuando se divide un condrocito, las células hijas se alinean a lo largo

FIGURA 1-2

Esquema de la estructura del tejido óseo compacto. La osteona está formada por láminas concéntricas de matriz ósea mineralizada en torno a un conducto central. Los osteocitos ocupan las lagunas óseas, que están conectadas a través de finos conductos calcóforos con otras lagunas próximas y con el conducto central de la osteona. Los conductos centrales de distintas osteonas están interconectados mediante los conductos perforantes (de Volkmann) que, además, conectan este sistema de conductos con las superficies periósticas y endósticas. El sistema formado por los conductos centrales y perforantes permite el acceso de la circulación perióstica y la circulación medular al hueso compacto.

**FIGURA 1-3**

Cartílago de crecimiento de la tibia proximal de rata de 4 meses. Se observan las zonas de reposo (r), proliferación (p), hipertrofia (h) y calcificación (c). La parte superior al cartílago de crecimiento corresponde al hueso epifisario y la parte inferior al hueso metafisario. (Hematoxilina de Weigert –Fast Green FCF– safranina O).

Imagen histológica por cortesía de la Dra. María Teresa Castaño Oreja. Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Santiago de Compostela.

del eje longitudinal del hueso, formando columnas de condrocitos apilados en la misma dirección. En consecuencia, la capa se espesa y la fisis crece longitudinalmente.

- Zona de hipertrofia. Las células son más grandes y maduras, todavía dispuestas en columna, y experimentan cambios degenerativos asociados con depósito de calcio.
- Zona de calcificación. Está compuesta por células muertas o próximas a morir, que experimentan una calcificación acelerada. Este proceso se acompaña de la calcificación de la matriz ósea, necesaria para que se produzca la invasión de vasos sanguíneos metafisarios y la formación de hueso. A medida que el proceso de calcificación progresa, esta capa se hace frágil y se desintegra. Esta porción de la fisis es, comúnmente, un lugar de fractura o alteración.

HUESO COMO ÓRGANO

Además del tejido óseo, el hueso como órgano incluye otros tejidos, como cartílago, tejido conjuntivo fibroso, médula ósea y vasos sanguíneos.² En un hueso largo, los extremos (epífisis) son más anchos y presentan una superficie articular recubierta de cartílago; la zona media corresponde a una estructura hueca cilíndrica (diáfisis) y, durante el desarrollo, se dispone entre cada epífisis y la diáfisis una zona intermedia, la metáfisis, donde el cartílago calcificado es sustituido por hueso.

Periostio

Casi toda la superficie externa del hueso está recubierta de periostio, incluyendo también el cuello femoral.³⁵ Sin embargo, no están recubiertas de periostio las superficies protegidas por

cartílago articular, las inserciones directas de tendones y la superficie de huesos sesamoideos.²⁰ El periostio consiste de una capa externa fibrosa, que contiene fibroblastos y una capa interna o *cambium*, en contacto directo con el hueso, de mayor densidad celular, que contiene células con capacidad osteogénica y que es la responsable del crecimiento del hueso en grosor (Fig. 1-4).

El periostio forma una capa de tejido conjuntivo fibroelástico, vascularizado e innervado, que envuelve al hueso y al que está fuertemente unido. En las entesis fibrosas, las fibras tendinosas, o ligamentosas, se insertan en el periostio, que media su unión al hueso.³⁶ Recientemente, se ha demostrado que el periostio provee soporte mecánico al hueso y amplifica su capacidad biomecánica.³⁷

Cartílago articular

Es un tejido hialino viscoelástico, anclado sobre la capa de hueso compacto de la superficie articular (hueso subcondral) de las articulaciones sinoviales, que carece de vascularización e innervación.³⁸

Protege el hueso aportando una superficie lisa de deslizamiento y absorbiendo las fuerzas de compresión. Está compuesto por un reducido número de células, los condrocitos (1-2% del volumen total del cartílago), que son responsables de la síntesis y el mantenimiento de la abundante matriz extracelular. Esta matriz está compuesta por colágeno (fundamentalmente de tipo II), proteoglucanos (mayoritariamente

**FIGURA 1-4**

Periostio (f, c) y hueso cortical adyacente (h) de fémur distal de conejo de siete semanas. Se observa en el periostio la capa externa fibrosa (f) y la capa interna o *cambium* (c), con mayor densidad celular y donde residen las células osteoprogenitoras. (Hematoxilina de Weigert –Fast Green FCF– safranina O).

Imagen histológica por cortesía de la Dra. María Teresa Castaño Oreja. Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Santiago de Compostela.

en forma de agrecano) y otras proteínas, aunque su principal componente es el agua, que constituye el 70-80% del peso total del cartílago.

Vascularización e inervación del hueso

El hueso es un tejido muy vascularizado. En un hueso largo, la vascularización arterial está conformada por la arteria nutriente, las arterias metafisarias y epifisarias y los vasos periósticos. El sistema vascular eferente está constituido por venas que acompañan a los vasos arteriales.

La arteria nutriente entra en el hueso compacto por un agujero nutricio, que se localiza en la porción central de la diáfisis. Sus ramas vasculares se extienden en el conducto medular hacia los extremos proximal y distal, y se anastomosan con los vasos metafisarios. Este sistema arterial medular vasculariza la médula ósea y los dos tercios internos de la cortical ósea.

La circulación perióstica está constituida por vasos periósticos que penetran en el hueso en múltiples puntos de su superficie. Además del propio periostio y los músculos adyacentes, vasculariza el tercio interno de la cortical ósea. Los vasos de la circulación perióstica se anastomosan con los de la circulación medular.³⁹

Los vasos epifisarios y metafisarios están separados durante el crecimiento por la placa epifisaria, que es avascular. La nutrición del cartílago de crecimiento ocurre por difusión desde los vasos epifisarios (zonas de cartílago en reposo, de proliferación e hipertrófica) y metafisarios (zona de calcificación). Al finalizar el crecimiento, la placa epifisaria desaparece y los vasos metafisarios y epifisarios se anastomosan.

REFERENCIAS

- Baron R. Principios generales de la biología ósea. En: Favus MJ ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Barcelona, 2005; 1-9.
- Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater* 2008; 15: 53-76.
- Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17: 319-336.
- Lamoureux F, Baud'huin M, Duplomb L, Heymann D, Rédini F. Proteoglycans: key partners in bone cell biology. *Bioessays* 2007; 29: 758-771.
- Corsi A, Xu T, Chen XD, Boyde A, Liang J, Mankani M et al. Phenotypic effects of biglycan deficiency are linked to collagen fibril abnormalities, are synergized by decorin deficiency, and mimic Ehlers-Danlos-like changes in bone and other connective tissues. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1180-1189.
- Parisuthiman D, Mochida Y, Duarte WR, Yamauchi M. Biglycan modulates osteoblast differentiation and matrix mineralization. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1878-1886.
- Alford AI, Hankenson KD. Matricellular proteins: Extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone* 2006; 38: 749-757.
- Robey PG, Boskey AL. Matriz extracelular y biomineralización ósea. En: Favus MJ ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Barcelona, 2005; 42-50.
- Delany AM, Kalajic I, Bradshaw AD, Sage EH, Canalis E. Osteonectin-null mutation compromises osteoblast formation, maturation, and survival. *Endocrinology* 2003; 144: 2588-2596.
- Franzen A, Hultenby K, Reinholt FP, Onnerfjord P, Heinegård D. Altered osteoclast development and function in osteopontin deficient mice. *J Orthop Res* 2008; 26: 721-728.
- Hankenson KD, James IE, Apone S, Stroup GB, Blake SM, Liang X et al. Increased osteoblastogenesis and decreased bone resorption protect against ovariectomy-induced bone loss in thrombospondin-2-null mice. *Matrix Biol* 2005; 24: 362-370.
- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382: 448-452.
- Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone* 1996; 19(1 Suppl): 1S-12S.
- Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 444-451.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-323.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.
- Lagasse E, Weissman IL. Enforced expression of Bcl-2 in monocytes rescues macrophages and partially reverses osteopetrosis in op/op mice. *Cell* 1997; 89: 1021-1031.
- Hu YS, Zhou H, Myers D, Quinn JM, Atkins GJ, Ly C et al. Isolation of a human homolog of osteoclast inhibitory lectin that inhibits the formation and function of osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 89-99.
- Nakamura A, Ly C, Cipeti M, Sims NA, Vieuxseux J, Kartsogiannis V et al. Osteoclast inhibitory lectin (OCIL) inhibits osteoblast differentiation and function in vitro. *Bone* 2007; 40: 305-315.
- Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone* 2004; 35: 1003-1012.
- Kassem M, Abdallah BM, Saeed H. Osteoblastic cells: differentiation and trans-differentiation. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 183-187.
- Civitelli R. Cell-cell communication in the osteoblast/osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 188-192.
- Cowin SC. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech* 2007; 40 (Suppl 1): S105-509.
- You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone* 2008; 42: 172-179.
- Phillips JA, Almeida EA, Hill EL, Aguirre JJ, Rivera MF, Nachbandi I et al. Role for beta1 integrins in cortical osteocytes during acute musculoskeletal disuse. *Matrix Biol* 2008; 27: 609-618.
- Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7260-7264.
- Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170: 427-435.
- Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994; 55: 273-286.
- Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 201-209.
- Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomechanics* 2003; 36: 1487-1495.

31. Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar bone: structure-function relations. *J Struct Biol* 1999; 126: 241-255.
32. Wang L, Wang Y, Han Y, Henderson SC, Majeska RJ, Weinbaum S et al. In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11911-11916.
33. Forriol F, Shapiro F. Bone development: interaction of molecular components and biophysical forces. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 432: 14-33.
34. Abad V, Meyers JL, Weise M, Gafni RI, Barnes KM, Nilsson O et al. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology* 2002; 143: 1851-1857.
35. Shea JE, Vajda EG, Bloebaum RD. Evidence of a hypermineralised calcified fibrocartilage on the human femoral neck and lesser trochanter. *J Anat* 2001; 198(Pt 2): 153-162.
36. Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons-tendon "entheses". *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002; 133: 931-945.
37. Yiannakopoulos CK, Kanellopoulos AD, Trovas GP, Dontas IA, Lyritis GP. The biomechanical capacity of the periosteum in intact long bones. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128(1): 117-120.
38. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull* 2008; 87: 77-95.
39. Pazzaglia UE, Bonaspetti G, Ranchetti F, Bettinsoli P. A model of the intracortical vascular system of long bones and of its organization: an experimental study in rabbit femur and tibia. *J Anat* 2008; 213: 183-193.