

Ciencias fundamentales: hueso

Basic Sciences: Bone

Dafne Alhelí Herrera Villanueva, Pedro Hernández Ortega, Elizabeth Beltrán,
Eugenio Guerra, Aldo Izaguirre Hernández

RESUMEN

El hueso es un tipo de tejido conectivo especializado que conforma el esqueleto. Es duro, resistente, vascularizado, aporta soporte, movimiento, protección, reserva mineral y desempeña un papel esencial en la hematopoyesis. Con el paso de los años sufre modificaciones y sus propiedades cambian. Al sufrir un daño, el hueso tiene la capacidad de regenerarse gracias a la acción de células especializadas que actúan en él, y su reparación depende de factores como la edad, nutrición, salud y el tipo de hueso afectado. En este artículo de revisión inspeccionaremos puntos clave del hueso: formación, desarrollo, crecimiento, estructura, células óseas, mecanismos de remodelación, propiedades físicas y mecánicas, así como los cambios óseos que suceden con la edad.

ABSTRACT

Bone is a type of specialized connective tissue that forms the skeleton. It is solid, resistant, vascularized, and provides support, movement, protection, mineral storage, hematopoiesis, among other characteristics. Throughout the years, it undergoes modifications, and its properties change. When damaged, bone can regenerate thanks to the action of specialized cells that act on it, depending on factors such as age, nutrition, health, and especially the type of bone. In this review article, we will examine key aspects of the bone: formation, development, growth, structure, bone cells, remodeling mechanisms, physical and mechanical properties, as well as bone changes associated with aging.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido de gran importancia en el cuerpo, es duro, resistente y conforma el esqueleto. Es de composición orgánica e inorgánica, y contiene células como osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, así como fibras colágenas y una sustancia mineralizada o matriz. Por su forma, los huesos se clasifican en largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos.¹ Dentro de sus funciones principales, estos se encargan del soporte y movimiento del cuerpo (trabajando en conjunto con los músculos y las articulaciones); asimismo, aportan reserva mineral, regulan la homeostasis endócrina y protegen a los órganos

y tejidos blandos.^{2,3} Además, dentro de los huesos se encuentra la médula ósea (MO), la cual alberga células troncales hematopoyéticas y un microambiente altamente especializado, siendo este el principal órgano hematopoyético después del nacimiento.⁴

El esqueleto es uno de los órganos más grandes del cuerpo y se compone de aproximadamente 206 huesos en el adulto.⁵ Es parte de un sistema orgánico conformado por huesos y estructuras asociadas como cartílago, articulaciones y ligamentos. Los huesos son sometidos a cargas y fuerzas constantes, las cuales estimulan el esqueleto y ocasionan su adaptación específica a las demandas del organismo.^{6,7}

Clasificación morfológica de los huesos

HUESOS LARGOS: Son aquellos que comúnmente soportan más carga.⁶ Contienen una zona de transición llamada metafisis, localizada en el cuello del hueso, entre la epífisis (extremo) y la diáfisis o eje (parte central y alargada del hueso).

HUESOS CORTOS: Aportan soporte, estabilidad y resistencia. Tienen forma de cubo o rectángulo compacto. Se ubican principalmente en las articulaciones de la muñeca y del tobillo.

HUESOS PLANOS: Son delgados y su forma es larga y aplanada. Su función principal es brindar protección a órganos internos.

HUESOS IRREGULARES: Su forma es variada debido a que se acoplan a funciones específicas. Están diseñados para proteger estructuras y funcionan como sustento para músculos y ligamentos.

HUESOS SESAMOIDEOS: Son pequeños y se encuentran dentro de los tendones, protegiéndolos del desgaste y optimizando el rendimiento funcional y mecánico de los músculos. (Figura 1)

Desarrollo y crecimiento óseo: osificación intramembranosa y endocondral

Anatómicamente, el hueso se compone de hueso cortical y trabecular. Estos tipos de tejido óseo se diferencian por su estructura, densidad y funciones. Se originan a través de los procesos de osificación intramembranosa y endocondral.

La osificación intramembranosa implica la formación del hueso a partir de tejido mesenquimatoso, en donde los progenitores mesenquimales se diferencian hacia osteoblastos. Estos depositan osteoide rico en colágeno tipo I (matriz ósea), que posteriormente se mineraliza para formar el hueso.

La osificación endocondral inicia igualmente a partir de tejido mesenquimatoso con la formación de un molde cartilaginoso de condrocitos; estas células proliferan y sufren hipertrofia e hipoxia, liberando minerales que se acumulan en el cartílago. Los osteoblastos depositan

matriz ósea sobre este, transformándolo finalmente en hueso mineralizado.⁸

Hueso cortical y trabecular

Hueso cortical (compacto): Forma la parte externa del hueso y representa aproximadamente el 80 % de la masa ósea total (Figura 2). Es denso, compacto, de porosidad baja y se conforma principalmente de osteonas.⁹ Aloja y protege la MO, contiene vasos sanguíneos y brinda soporte a las fuerzas de tracción y torsión.⁸

Hueso trabecular (esponjoso): Está ubicado en el interior de los huesos largos, cortos, planos e irregulares. Su densidad es baja y es altamente poroso. Se compone por trabéculas y MO roja. Permite el intercambio de minerales con la sangre y distribuye cargas y fuerza en diferentes direcciones.⁸

ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DEL HUESO

Osteona

La osteona es la unidad funcional del hueso cortical. Está compuesta por un conjunto de laminillas de matriz ósea. Se dividen en primarias y secundarias y aportan funciones de transmisión de cargas y autorremodelación ósea.

Las osteonas primarias se forman durante el crecimiento y modelado inicial del hueso cortical, mediante el depósito directo de laminillas óseas alrededor de los vasos sanguíneos presentes en el tejido óseo en formación. Sus laminillas son irregulares y no se encuentran delimitadas por una línea de cemento bien definida. Estas estructuras se relacionan principalmente con la formación inicial, el crecimiento por aposición y la organización temprana del hueso.

En contraste, las osteonas secundarias, también llamadas sistemas de Havers, se forman durante la remodelación del hueso cortical preexistente. En este proceso, los osteoclastos resorben el tejido óseo y forman un túnel de resorción, que posteriormente es rellenado de manera centrípeta por laminillas concéntricas depositadas por los osteoblastos. A diferencia de las osteonas primarias, las secundarias presentan una estructura cilíndrica más definida, laminillas concéntricas regulares y una línea de cemento que las delimita del tejido óseo circundante.^{1,51}

En el centro de las osteonas secundarias se encuentra el conducto de Havers, orientado generalmente de manera paralela al eje longitudinal del hueso. Este conducto contiene vasos sanguíneos, fibras nerviosas y tejido conjuntivo revestido por endostio, en el cual pueden encontrarse células osteoprogenitoras. Por lo tanto, mientras que las osteonas primarias se asocian principalmente con la formación y el crecimiento inicial del hueso, las secundarias corresponden al proceso de renovación, reparación y adaptación mecánica del tejido óseo cortical.⁹

Componentes orgánicos e inorgánicos

Los componentes minerales o inorgánicos del hueso (65-70 % de la estructura ósea), como cristales de hidroxiapatita, calcio y fosfato en mayor cantidad, así como carbonato, magnesio, sodio, potasio y flúor, le proporcionan rigidez y resistencia, mientras que los componentes orgánicos (30-35 %), como el colágeno tipo 1, proteoglicanos y glicoproteínas, aportan elasticidad y flexibilidad.¹ Las células óseas representan aproximadamente un 2 % de su estructura.

Colágeno tipo 1, proteína mayoritaria

El colágeno tipo 1 es una de las proteínas más abundantes de la matriz orgánica del tejido óseo. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural del organismo, resultando indispensable para mantener la estabilidad arquitectónica y las propiedades mecánicas del hueso.³² Actúa como una plataforma estructural sobre la cual ocurre la deposición de la fase mineral, predominantemente hidroxiapatita.

Células óseas y su función

Osteoblastos: Son células formadoras de hueso derivadas de células mesenquimales, donde intervienen factores de transcripción como Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) y Osterix para la formación de osteoblastos maduros. Sintetizan y secretan proteínas de la matriz ósea. También almacenan y remodelan el tejido óseo constantemente a lo largo de la vida, trabajando de manera coordinada con los osteoclastos, permitiendo la regulación y resorción ósea y posterior formación de hueso nuevo.^{2,10}

La formación y la actividad de los osteoclastos durante el remodelado óseo están reguladas por el equilibrio entre el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). El RANKL es producido principalmente por los osteoblastos, células estromales y linfocitos T. Al unirse al receptor RANK presente en los precursores de los osteoclastos, favorece su diferenciación, activación y supervivencia. Igualmente, la OPG es secretada principalmente por los osteoblastos y actúa como un receptor señuelo que se une al RANKL, impidiendo su interacción con RANK y reduciendo la osteoclastogénesis.¹¹

Osteoclastos: Los osteoclastos son células multinucleadas especializadas en la resorción del tejido óseo.^{12,1} Se derivan de progenitores hematopoyéticos pertenecientes a la línea monocito-macrófago, localizados principalmente en la médula ósea. La diferenciación de estos precursores hacia osteoclastos está regulada por la interacción del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) con su receptor RANK, en presencia del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).^{12,14}

La función principal de los osteoclastos consiste en degradar de manera controlada la matriz ósea mineralizada durante el proceso de remodelado. Para ello, se adhieren firmemente a la superficie del hueso y forman una zona de sellado que delimita el área de resorción. Posteriormente, acidifican este espacio mediante la liberación de

protones, lo que permite disolver los cristales de hidroxipatita y secretan enzimas proteolíticas, principalmente cathepsina K, que degradan los componentes orgánicos de la matriz, especialmente el colágeno tipo 1.

Como resultado de esta actividad, se forman lagunas de resorción, también llamadas lagunas de Howship. La resorción osteoclástica permite eliminar tejido óseo envejecido, dañado o microfracturado y facilita su sustitución por hueso nuevo producido por los osteoblastos.^{41,42}

Además, los osteoclastos contribuyen al mantenimiento de la arquitectura y resistencia mecánica del esqueleto, a la reparación de microlesiones y al equilibrio mineral del organismo.^{42,43}

La resorción ósea consiste en la disolución y degradación de las fases mineral y orgánica. Es indispensable para la remodelación ósea en la etapa de crecimiento, al mantenerse un balance con la actividad de los osteoblastos en la formación de hueso fresco al reemplazar el hueso fatigado. Se ha demostrado que con el envejecimiento disminuye de manera importante la capacidad de formación ósea.¹⁵

Osteocitos: Son células maduras ubicadas dentro de la matriz ósea. Se originan a partir de osteoblastos productores de matriz que sufren modificaciones al quedar atrapados dentro de lagunas de su misma matriz, adaptándose para mantener esta misma. Su actividad secretora disminuye y extienden proyecciones dendríticas por medio de canalículos que les permiten comunicarse con otros osteocitos, osteoclastos y osteoblastos, permitiéndoles responder ante el estrés mecánico al que es sometido el hueso.¹⁶

Entre sus funciones están el mantenimiento de la matriz ósea, la señalización mecánica, la regulación y el intercambio de minerales como el calcio y fósforo con la sangre, así como la remodelación ósea a lo largo de la vida y la coordinación de la resorción ósea.¹⁷

La reparación de una fractura se llama consolidación

La respuesta fisiológica ante una fractura tiene las siguientes fases: formación de hematoma fracturario, formación de callo blando, formación de callo duro y la remodelación ósea.

Consolidación primaria

La consolidación primaria requiere estabilidad absoluta de la fractura, ya que ocurre sin la formación de callo externo, y la reparación ocurre mediante un proceso de remodelación osteonal directa.

La formación del cono de corte constituye el elemento central de la consolidación primaria.³¹ Se forma cerca de

los vasos sanguíneos y nervios del tejido óseo, avanzando gracias a la propagación de la unidad multicelular básica (UMB). En este proceso actúan osteoclastos activos reabsorbiendo el hueso dañado y abriendo un espacio en forma de cono que va progresando junto a una red vascular y células osteoprogenitoras.³³ Detrás de estas células se encuentran los osteoblastos, que depositan osteoide en las paredes del espacio reabsorbido, el cual se mineraliza, resultando en la formación de nuevas osteonas que reconstruyen el tejido cortical en el foco de la fractura.³⁴

Consolidación secundaria

La consolidación secundaria es el mecanismo más frecuente de reparación ósea. La primera etapa comienza con la formación de un hematoma en el sitio de fractura. Aquí se depositan plaquetas, células troncales mesenquimales derivadas del endostio y periostio, así como fibroblastos. En presencia de factor tisular, se amplifica la conversión de fibrinógeno y fibrina hasta limitar la hemorragia. En dicha red de fibrina y células atrapadas en un estado de hipoxia se da el estímulo a formar hueso, que después se remodelará.²⁴ (Figura 3)

Fases de la consolidación secundaria

FORMACIÓN DEL HEMATOMA: Los vasos que irrigan el hueso y periostio se fragmentan durante la fractura, provocando un hematoma rico en células hematopoyéticas. Se reclutan CMM desde el periostio cercano, la MO y circulación sistémica hacia el sitio de lesión. Estas células exteriorizan metaloproteinasas de la matriz (MPM) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (ITMP); juntos influyen en la capacidad de migración de las CMM.²⁵

FORMACIÓN DE CALLO BLANDO: El conjunto de CMM se diferencia en fibroblastos, osteoblastos y condroblastos, lo que da comienzo a la formación de una red fibrocartilaginosa rica en colágeno, situándose en el sitio de la fractura (callo óseo). Esta etapa comienza aproximadamente el día 5 posterior a la fractura y en promedio permanece por cinco días.²⁶

FORMACIÓN DE CALLO ÓSEO DURO: El callo cartilaginoso o blando se transforma en un callo duro mediante un proceso de osificación endocondral, y participan condroblastos, osteoblastos y osteoclastos. Durante esta etapa, se llevan a cabo la reabsorción del callo cartilaginoso y la deposición de hueso reticular por debajo del periostio. El callo cartilaginoso se reabsorbe, se calcifica y se reemplaza por hueso duro e inmaduro.²⁶

REMODELACIÓN ÓSEA: El tejido óseo modifica su masa y arquitectura en respuesta a las cargas mecánicas que recibe. El aumento de la carga dentro de límites fisiológicos puede favorecer la formación ósea en las regiones sometidas a mayor esfuerzo, mientras que la disminución o ausencia de carga favorece la resorción y la pérdida de masa ósea. Esta capacidad de adaptación funcional se relaciona con la ley de Wolff y está mediada principalmente por los osteocitos, que detectan los estímulos mecánicos y regulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos.⁴⁴

MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS AL HUESO

Marcadores del crecimiento óseo

Durante la osificación endocondral, el cartílago y el hueso se diferencian bajo el control de los factores Sox9 y RUNX2.

En etapas tempranas, los condrocitos del cartílago inmaduro (en reposo y proliferativos) expresan principalmente genes regulados por Sox9. Conforme el cartílago madura, los condrocitos (perhipertróficos e hipertróficos) disminuyen la expresión de Sox9 y expresan genes regulados por RUNX2. Posteriormente, los osteoblastos del hueso pericondral y endocondral expresan genes controlados por RUNX2, formando hueso nuevo.

Algunos genes, como el COL1, son expresados específicamente por osteoblastos, ya que no se expresan en condrocitos maduros. Los genes COL X1, decorina y biglicano se expresan en cartílago y en hueso.³⁶

Regulación hormonal (PTH, calcitonina, vitamina D)

El rol de la hormona paratiroidea (PTH) se basa en la acumulación de calcio intracelular. Esto sucede gracias a la reducción de la unión de receptores sensibles al calcio (CaSR) en la glándula paratiroides debido a una concen-

tración plasmática de calcio reducida, conllevando a una mayor liberación de PTH para elevar los niveles de calcio.²¹

En el tejido óseo, la PTH no actúa directamente sobre los osteoclastos, sino que aumenta la producción del ligando de factor nuclear kappa (RANKL), molécula que favorece la resorción ósea y la liberación de calcio al torrente sanguíneo. Por el contrario, cuando el calcio plasmático se eleva, este se une al CaSR, activando una serie de señales intracelulares a través de la fosfolipasa C, que aumentan el calcio dentro de la célula e inhiben la exocitosis de PTH.²²

La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por las células C de la glándula tiroides, cuya liberación ocurre cuando los niveles de calcio en sangre son elevados. Esta hormona se une a receptores específicos en los osteoclastos, lo que disminuye su actividad y reduce la resorción ósea.

Aunque en los adultos su papel en la regulación del calcio es limitado, se considera que tiene mayor relevancia durante la infancia, contribuyendo al desarrollo y mantenimiento del esqueleto.

La vitamina D actúa como una prohormona, cuya forma activa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se genera a través de un proceso

de hidroxilación en el hígado y los riñones; así, se acopla a los receptores de vitamina D (VDR) localizados tanto en la membrana plasmática como en el núcleo celular. Su principal función es favorecer la absorción intestinal de calcio, proceso que se logra al estimular la producción del canal TRPV6 y modificar la permeabilidad de las uniones estrechas del epitelio intestinal.

Tanto la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el calcio presentan una relación inversamente proporcional con la hormona paratiroidea (PTH). Cuando la PTH permanece elevada por tiempo prolongado, impacta directamente sobre el tejido óseo, aumentando la resorción de hueso, desequilibrando la homeostasis ósea y finalmente reduciendo la eficacia de las terapias destinadas a combatir la osteoporosis.²³

Osteoporosis

La osteoporosis se ha definido como una enfermedad sistémica del esqueleto, la cual se caracteriza por la disminución de masa ósea y el deterioro de la organización estructural del hueso, ocasionando un aumento en su fragilidad. Esta enfermedad no presenta síntomas hasta que ocurre una fractura, por lo que pueden surgir de forma inesperada y derivar en dolor, pérdida de la independencia y deterioro de la capacidad funcional, incrementando el riesgo de discapacidad y disminuyendo la calidad de vida de quienes la padecen.^{49,50}

Esta enfermedad no distingue grupos de edad, raza ni género; sin embargo, es más común que se presente en la población caucásica, mujeres y adultos mayores.⁴⁶ Con el envejecimiento, la actividad de los osteoblastos disminuye, afectando negativamente en la capacidad de formación del hueso. En los adultos mayores la pérdida de masa muscular se acompaña de disminución de la masa ósea, así como de su fuerza y resistencia. En mujeres menopáusicas se sugiere que la deficiencia de la actividad de los estrógenos juega un rol importante en defectos de la masa ósea.^{29,30}

El diagnóstico de la osteoporosis está basado en la densitometría ósea. Este estudio mide la densidad mineral ósea (DMO) y permite calcular el T-score, valor que indica cuántas desviaciones estándar se aleja la DMO del paciente respecto al promedio de un adulto joven sano del mismo sexo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como un T-score igual o menor a -2.5, lo cual indica una menor densidad ósea y mayor riesgo de fractura.⁴⁷

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de fracturas mediante un abordaje que combina medidas farmacológicas y no farmacológicas. Se basa en cambios en el estilo de vida como el cese del tabaquismo, evitar el consumo excesivo de alcohol, reducir la ingesta

de cafeína y promover un régimen regular de actividad física que involucre carga de peso. Una parte importante de esta estrategia es la evaluación del entorno domiciliario del paciente, pues deben tomarse medidas adecuadas con el objetivo de prevenir las caídas dentro del hogar que desencadenan las fracturas osteoporóticas.^{45,47}

El tratamiento farmacológico para mujeres menores de 50 años consiste en la terapia hormonal para la menopausia (THM) basada en el reemplazo de estrógeno, el cual tiene efectos anabólicos y antirresortivos sobre las células óseas. Las mujeres sin útero deben recibir solo estrógeno. Es necesario que el progestágeno sea administrado en terapia combinada a pacientes con útero con el objetivo de prevenir el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer.⁴⁸

En mujeres de 50 a 59 años se puede considerar la THM, o como alternativa el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM) como el raloxifeno. La tibolona es un esteroide sintético con efectos estrogénicos, progestágenos y androgénicos que representa otra opción de tratamiento.^{48,49}

Para mujeres mayores de 60 años se prefiere el tratamiento con bifosfonatos, los cuales reducen el riesgo de fracturas al inhibir la remodelación ósea.⁴⁸ Además, son la línea más utilizada en el manejo de la osteoporosis.

Denosumab: Este anticuerpo monoclonal bloquea la unión de RANKL con su receptor RANK, presente en los osteoclastos y sus precursores, impidiendo su formación, función y supervivencia.⁵⁰

Teriparatida: Se reserva para pacientes con un muy alto riesgo de fracturas. Es un agente anabólico que aumenta la formación ósea. Su uso tiene que ser limitado a dos años y debe seguirse con un agente antirresortivo.⁴⁸

CONCLUSIÓN

El hueso representa un tejido especializado y dinámico, cuyas funciones son estructurales, protectoras y metabólicas, indispensables para el organismo. Su composición es orgánica e inorgánica y le otorga capacidad de resistencia, flexibilidad, así como capacidad de autorreparación.

A lo largo de la vida, el hueso se regula por mecanismos tanto celulares como moleculares, encargados de regular la actividad de las células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos). La remodelación ósea indica un perfecto balance entre resorción y formación, que brinda adaptación y renovación ante las demandas tanto mecánicas como metabólicas del organismo.

Debido a diversos factores como el envejecimiento, cambios hormonales tanto en mujeres como en hombres, déficits nutricionales, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo y el uso prolongado de algunos fármacos, existen alteraciones entre el equilibrio óseo que implican una disminución de la densidad mineral y conllevan un descenso en la capacidad de regeneración, lo que aumenta la fragilidad ósea y favorece el desarrollo de la osteoporosis. Estos cambios definitivos pueden comprometer la calidad de vida del paciente, por lo que es importante fomentar su prevención y detección temprana en poblaciones de riesgo.

Figura 1: Clasificación morfológica de los huesos

A) Hueso irregular, representado por una vértebra; B) Hueso plano, representado por el esternón; C) Hueso largo, representado por el fémur; D) Hueso sesamoideo, representado por la rótula; E) Huesos cortos, representados por los huesos del tarso. Modificada de Betts, et al. (2022).⁵²

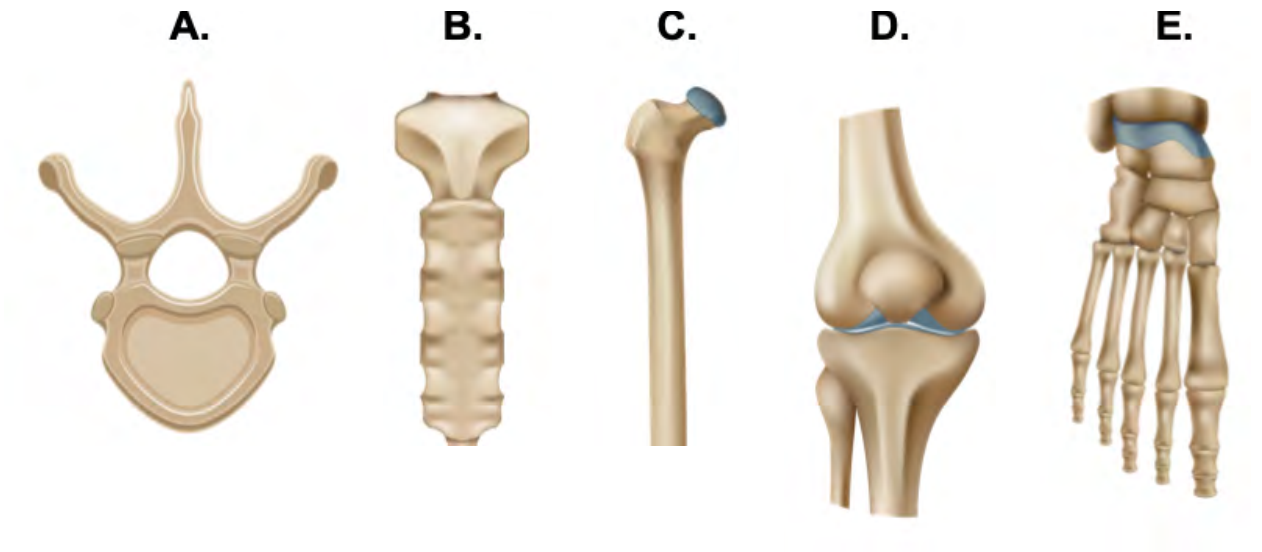


Figura 2: Anatomía del cuello femoral humano que muestra la distribución del hueso trabecular y cortical en la cabeza y cuello femoral

A) Cabeza femoral; B) Cuello femoral; C) Trocánter mayor; D) Hueso cortical; E) Hueso trabecular; F) Cara interna del cuello femoral.

Modificado de: Voo L, Armand M & Kleinberger M. (2004).³⁷

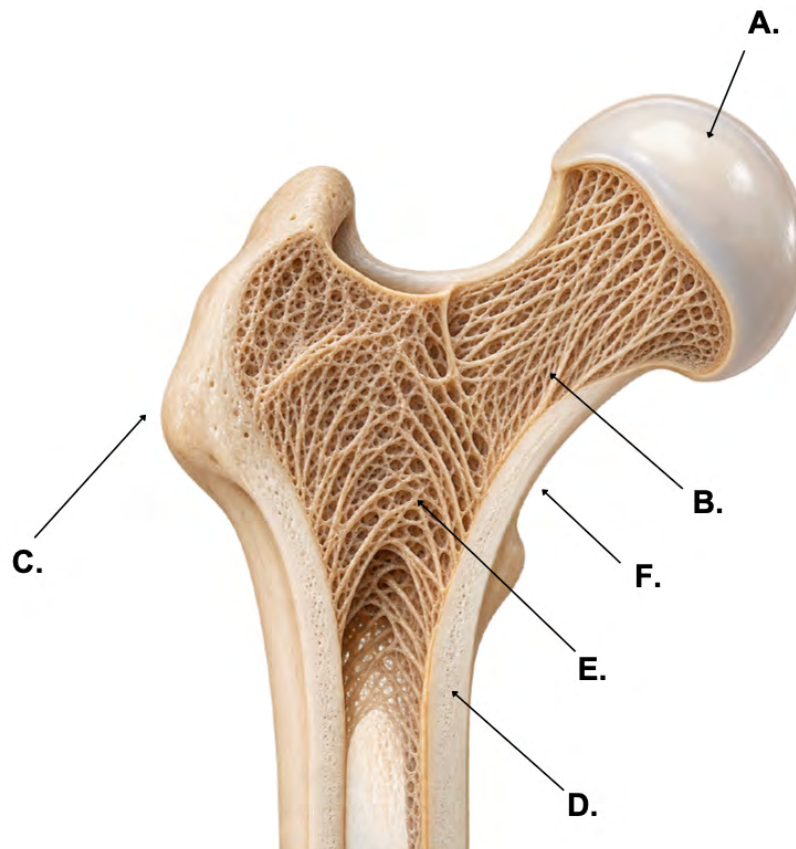
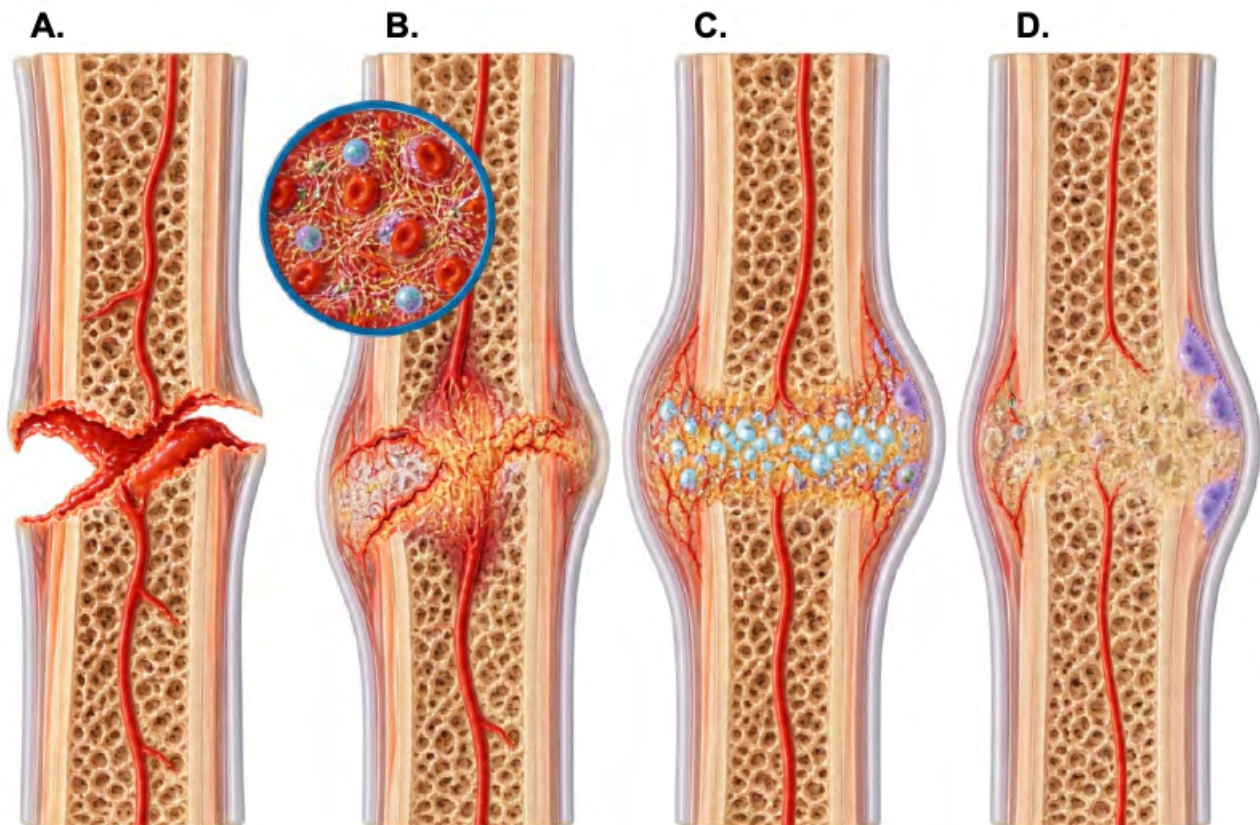


Figura 3. Etapas iniciales de la consolidación ósea secundaria

- A) Formación del hematoma. La fractura afecta al hueso cortical, periostio y vasos sanguíneos circundantes. La sangre acumulada en este espacio se convierte en un hematoma y ocurre la migración de células reparadoras, liberación de citocinas y factores de crecimiento que activan la respuesta inflamatoria.
- B) Formación del callo blando. En las 2-3 semanas posteriores a la fractura, vasos sanguíneos nuevos invaden el hematoma y este es colonizado por fibroblastos derivados del periostio que producen tejido de granulación. Este tejido se une a los fragmentos de hueso y sus células se diferencian para formar fibrocartílago, reemplazando el hematoma en su totalidad.
- C) Formación del callo óseo duro. Entre 3 y 12 semanas después de la fractura la osificación endocondral convierte el callo blando en hueso reticular desde la periferia hacia el centro, aumentando su rigidez.
- D) Remodelación. En los siguientes meses a años el hueso reticular se convierte en hueso laminar mediante erosión superficial y remodelación osteonal. Se restaura la arquitectura ósea original.

Modificado de Dresing P. et al. (s.f).⁵¹



REFERENCIAS

1. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206. PMID: 18988698; PMCID: PMC3152283.
2. Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023 Nov 5;12(21):2576. doi: 10.3390/cells12212576. PMID: 37947654; PMCID: PMC10648520.
3. Iaquina MR, Montesi M, Mazzoni E. Advances in Bone Biology. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 23;25(13):6892. doi: 10.3390/ijms25136892. PMID: 39000002; PMCID: PMC11241271.
4. Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2021 Jan;28(1):36-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000621. PMID: 33177411; PMCID: PMC7769132.
5. Su N, Yang J, Xie Y, Du X, Chen H, Zhou H, Chen L. Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. *Int J Biol Sci*. 2019 Jan 29;15(4):776-787. doi: 10.7150/ijbs.27063. PMID: 30906209; PMCID: PMC6429025.
6. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):347-371. PMID: 32877972; PMCID: PMC7493450.
7. Rubin J, Styner M. The skeleton in a physical world. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2022 Dec;247(24):2213-2222. doi: 10.1177/15353702221113861. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35983849; PMCID: PMC9899984.
8. Isojima T, Sims NA. Cortical bone development, maintenance and porosity: genetic alterations in humans and mice influencing chondrocytes, osteoclasts, osteoblasts and osteocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Aug;78(15):5755-5773. doi: 10.1007/s00018-021-03884-w. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34196732; PMCID: PMC11073036.
9. Chang B, Liu X. Osteon: Structure, Turnover, and Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022 Apr;28(2):261-278. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0322. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33487116; PMCID: PMC9063188.
10. Wysokinski D, Pawlowska E, Blasiak J. RUNX2: A Master Bone Growth Regulator That May Be Involved in the DNA Damage Response. *DNA Cell Biol*. 2015 May;34(5):305-315. doi: 10.1089/dna.2014.2688. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25555110.
11. Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*. 2007 Apr-Jun;32(2):103-10. PMID: 17572649.
12. Bar-Shavit Z. The osteoclast: a multinucleated, hemato-poietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem*. 2007 Dec 1;102(5):1130-9. doi: 10.1002/jcb.21553. PMID: 17955494.
13. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020 Feb 7;40:2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3. PMID: 32047573; PMCID: PMC7006158.
14. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011 Sep 11;17(10):1235-41. doi: 10.1038/nm.2448. PMID: 21909103; PMCID: PMC3192296.
15. Kiebzak GM. Age-related bone changes. *Exp Gerontol*. 1991;26(2-3):171-87. doi: 10.1016/0531-5565(91)90010-j. PMID: 1915689.
16. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011 Feb;26(2):229-38. doi: 10.1002/jbmr.320. PMID: 21254230; PMCID: PMC3179345.
17. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, Noguchi T, Mizoguchi I. The osteocyte and its osteoclastogenic potential. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 24;14:1121727. doi: 10.3389/fendo.2023.1121727. PMID: 37293482; PMCID: PMC10244721.
18. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25103-8. doi: 10.1074/jbc.R109.041087. Epub 2010 May 25. PMID: 20501658; PMCID: PMC2919071.
19. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:121-45. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203. PMID: 20936937; PMCID: PMC3571087.
20. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jan 31;8(3):133-43. doi: 10.1038/nrrheum.2012.1. PMID: 22293759.
21. Romagnoli C, Brandi ML. Muscle Physiopathology in Para-

- thyroid Hormone Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 22;8:764346. doi: 10.3389/fmed.2021.764346. PMID: 34746197; PMCID: PMC8569254.
22. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)*. 2016 May;31(3):233-45. doi: 10.1152/physiol.00061.2014. PMID: 27053737; PMCID: PMC6734079.
23. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*. 2020 Oct;140:55-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020. Epub 2020 May 30. PMID: 32972636.
24. Beeharry MW, Ahmad B. Principles of Fracture Healing and Fixation: A Literature Review. *Cureus*. 2024 Dec 23;16(12):e76250. doi: 10.7759/cureus.76250. PMID: 39717521; PMCID: PMC11665253.
25. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011 Jun;42(6):551-5. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21489527; PMCID: PMC3105171.
26. ElHawary H, Baradaran A, Abi-Rafeh J, Vorstenbosch J, Xu L, Efanov JI. Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair. *Semin Plast Surg*. 2021 Aug;35(3):198-203. doi: 10.1055/s-0041-1732334. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34526868; PMCID: PMC8432998.
27. Nyary, Tamas & Scammell, Brigitte. (2014). Principles of bone and joint injuries and their healing. *Surgery (Oxford)*. 30. 10.1016/j.jmpsurg.2014.10.011
28. Torres HM, Arnold KM, Oviedo M, Westendorf JJ, Weaver SR. Inflammatory Processes Affecting Bone Health and Repair. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Dec;21(6):842-853. doi: 10.1007/s11914-023-00824-4. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37759135; PMCID: PMC10842967.
29. Burr DB. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res*. 1997 Oct;12(10):1547-51. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1547. PMID: 9333114.
30. Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: old bone, new facts. *Gerontology*. 2002 Mar-Apr;48(2):62-71. doi: 10.1159/000048929. PMID: 11867927.
31. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res*. 2022 Jul 18;10(1):48. doi: 10.1038/s41413-022-00219-8. PMID: 35851054; PMCID: PMC9293977.
32. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warriar S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation*. 2024 Mar-Apr;136:100757. doi: 10.1016/j.diff.2024.100757. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38437764.
33. Ferrer Lozano, V. (2009). Matriz ósea y consolidación. *Med-wave*. <https://doi.org/10.5867/medwave.2009.09.4155>
34. Castillo Galicia, M. (2018). Análisis histológico in situ del uso de las Proteínas Morfogenéticas Óseas como alternativa terapéutica de injertos en Regeneración Ósea Guiada. <https://repositorio.usfq.edu.ec/jspui/bitstream/23000/7699/1/140343.pdf>
35. Gómez-Picos P, Eames BF. On the evolutionary relationship between chondrocytes and osteoblasts. *Front Genet*. 2015 Sep 23;6:297. doi: 10.3389/fgene.2015.00297. PMID: 26442113; PMCID: PMC4585068.
36. Gómez-Picos, Patsy; Eames, B. Frank. (2015). On the evolutionary relationship between chondrocytes and osteoblasts. *Frontiers in Genetics*, 6(), -.doi:10.3389/fgene.2015.00297
37. Voo L, Armand M, Kleinberger M. Stress fracture risk analysis of the human femur based on computational biomechanics. *Johns Hopkins Apl Technical Digest* 2004; 25:223-30. <https://secwww.jhuapl.edu/techdigest/content/techdigest/pdf/V25-N03/25-03-Voo.pdf>
38. Odgren P, Gartland A, Mason-Savas A, Marks S. Bone Structure, *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier. 2004. Pages 392-400. ISBN 9780124755703. doi: 10.1016/B0-12-475570-4/00217-1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B012475570400217>
39. Kuvat, Samet & Cizmeci, Orhan & Biçer, Ahmet & Marşan, Gülnaz & Hocaoglu, Emre & Bilgic, Bilge & Emekli, Ufuk. (2008). Improving bony stability in maxillofacial surgery: use of osteogenetic materials in patients with profound (≥ 5 mm) maxillary advancement, a clinical study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 62. 639-45. 10.1016/j.bjps.2007.09.043
40. Takegahara N, Kim H, Choi Y. Signaling pathways regulating osteoclast differentiation and function. *J Mol Med*. 2024;102:301-318.
41. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. 2007;170(2):427-435. doi:10.2353/ajpath.2007.060834
42. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteo-

blast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. doi:10.3390/cells9092073

43. Wang L, You X, Lotinun S, Zhang L, Wu N, Zou W. Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Res*. 2022;10(1):16. doi:10.1038/s41413-022-00190-4
44. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231176655. doi: 10.1177/17455057231176655. PMID: 37218715; PMCID: PMC10214060.
45. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887.
46. Pouresmaeli F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Nov 6;14:2029-2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000. PMID: 30464484; PMCID: PMC6225907.
47. García Vázquez, E. H., Mar Fernández, A., Ávila-López, A., Izaguirre, A., Jiménez-Andrade, J. M., & Fernández-Méndez, G. (2023). Osteoporosis menopáusica: tratamiento, revisión narrativa. *Archivos de Medicina, Salud y Educación Médica*, 1(2), 31–38. <https://doi.org/10.29059/amsem.v1i2.47>
48. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3. PMID: 27733017; PMCID: PMC6458045.
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.
50. Hegarty-Cremer SGD, Borggaard XG, Andreasen CM, van der Eerden BCJ, Simpson MJ, Andersen TL, Buenzli PR. How osteons form: A quantitative hypothesis-testing analysis of cortical pore filling and wall asymmetry. *Bone*. 2024 Mar;180:116998. doi: 10.1016/j.bone.2023.116998. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38184100.
51. Dresing K, Lump B. Bone anatomy and healing [Internet]. AO Foundation/AO Trauma; [s.f.] [citado 4 ago 2026]. Disponible en: <https://media.aofoundation.org/trauma/-/media/project/aocd/aotrauma/documents/competency-based-education/6orphandoutenglishbone-anatomy-and-healing.pdf>
52. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. *Anatomy and physiology 2e*. Houston (TX): OpenStax; 2022. Section 6.2, Bone classification. Disponible en: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/6-2-bone-classification>